

**FACULTE de MEDECINE de CAEN**

---

Année 1975

N° 244

**THESE**  
pour le  
**DOCTORAT en MEDECINE**  
(Diplôme d'Etat)

---

**PANCYTOPENIES**  
au cours  
**DE L'HEPATITE VIRALE.**

---

par

**M<sup>e</sup> Annie DAVY**

Née PERON le 12 Septembre 1947 à RENNES -35-

Présentée et Soutenue Publiquement le **24 OCT. 1975**

Président: Monsieur le Professeur A. VALLA

S.P.E.P.S.C.



**FACULTE de MEDECINE de CAEN**

---

Année 1975

N° \_\_\_\_\_

**THESE**

pour le

**DOCTORAT en MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

---

**PANCYTOPENIES**

au cours

**DE L'HEPATITE VIRALE.**

---

par

**M<sup>e</sup> Annie DAVY**

Née PERON le 12 Septembre 1947 à RENNES -35-

Présentée et Soutenue Publiquement le .....

Président: Monsieur le Professeur A. VALLA

S.P.E.P.S.C.

FACULTY OF MEDICINE OF LEEDEN

ANNO 1752

THESE

DOCTORATUS IN MEDICINA





Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41550818\\_0035](https://archive.org/details/IA41550818_0035)

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

|     |                |                                       |
|-----|----------------|---------------------------------------|
| MM. | EVRARD         | Clinique chirurgicale A               |
|     | FABRE          | Physiologie                           |
|     | FERNANDEZ      | Physique médicale                     |
|     | FOUCAULT       | Pathologie expérimentale              |
|     | GUIHARD        | Pédiatrie                             |
|     | LACROIX        | Clinique et pathologie chirurgicale B |
|     | LEMENAGER      | Clinique médicale A                   |
|     | LEVY           | Clinique obstétricale                 |
|     | LHIRONDEL Jean | Clinique médicale infantile           |
|     | MOREL Claude   | Bactériologie, Virologie              |
|     | MORIN          | Sémiologie médicale                   |
|     | OLIVIER        | Clinique médicale B                   |
|     | PHELINE        | Anatomie                              |
|     | POULAIN        | Médecine opératoire                   |
|     | ROUSSELOT      | Anatomie pathologique                 |
|     | SAVINI         | Pharmacologie                         |
|     | VALLA          | Médecine générale et thérapeutique    |
|     | VILLEY         | Clinique médicale C                   |

PROFESSEURS SANS CHAIRE

|     |            |                           |
|-----|------------|---------------------------|
| MM. | DROSDOWSKY | Biochimie médicale        |
|     | IZARD      | Histologie et Embryologie |
|     | POILPRE    | Psychiatrie               |
|     | THERET     | Histologie et Embryologie |
|     | VENEZIA    | Pédiatrie-génétique       |

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|      |              |                                                |
|------|--------------|------------------------------------------------|
| MM.  | ADAM         | Neuro-chirurgie                                |
|      | AUBRIOT      | Orthopédie, traumatologie                      |
|      | BAZIN        | Thérapeutique, réanimation médicale            |
|      | BEUVE-MERY   | Médecine interne                               |
|      | BEZARD       | Chirurgie générale                             |
|      | DAVERNE      | Electro-radiologie                             |
| Mlle | DENIZET      | Radiologie                                     |
|      | DESCHAMPS    | Dermatologie                                   |
|      | GAUBERTI     | Médecine préventive et santé publique, Hygiène |
|      | GIGNOUX      | Chirurgie générale                             |
|      | HOUTTEVILLE  | Neurochirurgie                                 |
| Mme  | LECACHEUX    | Maladies infectieuses                          |
|      | LECHEVALIER  | Neurologie                                     |
|      | LECOQ        | Ophtalmologie                                  |
|      | LEYMARIE     | Biochimie médicale                             |
|      | LOYAU        | Rhumatologie                                   |
|      | MANDARD      | Anatomie pathologique                          |
|      | MOREL Pierre | Psychiatrie d'adultes                          |
|      | MOULIN       | Pharmacologie                                  |
|      | MULLER       | Gynécologie, obstétrique                       |
|      | POTIER J.C.  | Médecine expérimentale                         |
|      | POTTIER M.   | Physiologie                                    |
|      | QUESNEL      | Anesthésiologie                                |
|      | THOMAS       | Immunologie, hématologie                       |
|      | VERWAERDE    | Thérapeutique                                  |
|      | ABBATUCCI    | Radiologie (Maître de conférences associé).    |



A mes parents

qui m'ont permis de mener à bien d'aussi longues études

Avec ma reconnaissance et mon affection.

A mon mari

A Benoît et à Claire

A mes beaux-parents

A tous mes amis.



A Monsieur le Professeur A. VALLA

mon Président de thèse

Qui m'a donné le goût de la Gastro-Entérologie  
et qui a contribué à ma formation médicale depuis  
le début de mes études.

Je lui dis ma reconnaissance pour sa gentillesse  
et la confiance qu'il m'accorde.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. C. VERWAERDE

qui m'a confié le sujet de cette thèse et dont  
l'aide m'a été précieuse dans la réalisation de  
ce travail.

Je le remercie pour tout ce qu'il m'a appris  
avec tant d'enthousiasme et de rigueur.



A Monsieur le Professeur Agrégé G. LOYAU

Pour toutes les connaissances cliniques  
qu'il m'a transmises et pour la sympathie  
qu'il m'a toujours témoignée.

A Monsieur le Professeur THOMAS

Qui a bien voulu participer au jury de cette  
thèse et m'a aidée dans les recherches  
bibliographiques.



tous les maîtres d'internat et d'externat.



- 1 - Caractères communs à toutes les observations :
    - A - Etiologie :
      - . Age
      - . Sexe
      - . Epidémiologie.
    - B - Clinique :
      - 1 - Aspect évolutif initial de l'hépatite.
      - 2 - Délai d'apparition des signes hématologiques :
        - a) Modifications habituelles de l'hémogramme au cours de l'hépatite virale.
        - b) Délai d'apparition et manifestations cliniques de l'aplasie.
    - C - Examens complémentaires :
      - 1/ L'hépatite :
        - . Biologie
        - . Histologie.
      - 2/ L'aplasie :
        - . Type
        - . Evolution.
  - 2 - Diagnostic différentiel :
    - 1/ Agranulocytoses médicamenteuses
    - 2/ Leucoses et réticuloses.
- VI - Evolution.
- VII - Physiopathologie.
- VIII - Traitement.



PANCYTOPENIES AU COURS DE L'HEPATITE VIRALE.



## INTRODUCTION

La mortalité de l'hépatite virale est minime : 0,2 à 0,4 % (48). Elle est due essentiellement à 2 formes évolutives particulières, l'hépatite fulminante (1 o/oo à 1 % selon SICOT (92) et l'hépatite chronique agressive (2 à 4 % de la totalité des hépatites (48)).

L'aplasie médullaire est une complication beaucoup moins connue. Toutefois BÖTTIGER en évalue le risque à 1 à 2 pour 1 000 hépatites (13).

L'observation récente d'une pancytopénie au cours d'une hépatite virale nous a permis de faire une revue générale de la littérature sur ce sujet afin d'essayer de répondre aux différentes questions alors soulevées :

1/ Quels sont les malades exposés à cette complication ?

2/ La pancytopénie intervient-elle pour modifier l'évolution d'une hépatite virale commune ?

3/ Quel est le mécanisme de ce désordre hémalogique et peut-on le rapprocher des troubles sanguins connus survenant à l'occasion d'autres maladies virales ?

4/ Quel traitement peut-on opposer à des aplasies de ce type ?



- 1944 - LORENZ et QUAISSER (46) rapportent la première observation d'hépatite virale initialement bénigne suivie lors de la convalescence d'une pancytopenie mortelle en moins de 5 mois.
- 1946 - Dans l'observation de KOSAN (2bis), l'aplasie médullaire totale responsable de la mort du malade en quinze jours apparaît à la troisième semaine de l'ictère.
- 1957 - DISCHE et GOLDING (22) observent un cas d'hépatite infectieuse sévère compliquée à la huitième semaine d'une agranulocytose mortelle en huit jours environ.
- 1958 - BEICKERT et SIERING (8) signalent lors d'une pancytopenie compliquant une hépatite, la présence d'auto-anticorps actifs contre les hématies, les leucocytes et les plaquettes.
- 1961 - DELLER et CIRKSENA (21) suggèrent un mécanisme d'auto-immunisation à l'origine de l'aplasie puisqu'il existe au cours de l'hépatite des auto-anticorps donnant des réactions croisées avec des tissus humains variés.
- 1963 - KRAMER (38) décrit une pancytopenie succédant à une hépatite virale déclarée douze semaines auparavant.  
Il insiste sur la majoration des lésions médullaires à la suite d'une rechute d'ictère déclenchée par l'administration d'extraits hépatiques.  
Il admet une filiation entre l'hépatite et l'aplasie.
- 1965 - LEVY et Coll. (43) à propos de cinq observations remarquant l'absence de signes de gravité initiale dans l'hépatite.



1966 - SCHWARZ et Coll. (71) publient les premières observations de pancytopénies régressives compliquant une hépatite virale ; elles surviennent chez deux enfants de trois ans.

Dans le premier cas l'hépatite virale est bénigne, et l'aplasie fugace guérit sans laisser de trace.

Dans le second cas l'hépatite est prolongée et l'enfant garde une thrombopénie modérée plusieurs mois après le début de l'ictère.

1968 - Parmi les dix observations de RUBIN (66) deux enfants de deux ans guérissent sans séquelles. Ils avaient pourtant présenté une hépatite sévère (pour le premier) et une pancytopénie grave (pour les deux).

Depuis 1968 les observations se sont succédées, de plus en plus fréquentes, sans que l'on puisse dégager un facteur étiologique particulier rendant compte de cette atteinte profonde de l'hématopoïèse.

1971 - Une théorie génétique est avancée par ALBAHARRY et LEGER (2) qui trouvent chez leur malade un chromosome surnuméraire du groupe C, c'est-à-dire chromosome de taille moyenne à noyau excentré (celui-ci est habituellement signalé dans certaines hémopathies malignes). L'aplasie pourrait ainsi être liée à un mécanisme cytotoxique direct du virus au niveau des chromosomes.

1973 - A propos de cinq cas survenus chez des enfants, REY et BUSSEL (63) s'efforcent de regrouper les traits généraux de cette affection : ils soulignent le caractère gravissime de l'association ; le seul espoir thérapeutique serait la greffe de moëlle qu'ils tentent une fois, mais le malade décède de septicémie.



1974 - BRUCE et CAMITTA (1) présentent une nouvelle observation de greffe de moëlle osseuse dans une situation identique : un an après la transplantation le patient, âgé de quatorze ans avait à nouveau une moëlle normale, mais la biopsie hépatique montrait une hépatite chronique aggressive.



OBSERVATION :

Monsieur GUE.... 30 ans, est adressé dans le service du Dr THOMAS le 11.06.1973 pour purpura des membres inférieurs d'apparition brusque lors d'un syndrome infectieux fébrile.

Dans ses antécédents médicaux on relève à l'âge de 15 ans, une encéphalite de la varicelle et en 1968 la notion d'un ictère ayant duré environ quinze jours correspondant probablement à une hépatite virale.

Les symptômes actuels ont débuté deux mois plus tôt brutalement le 30 mai par une angine avec pyrexie à 39° ayant régressé en 48 heures sous antibiothérapie (Etamocycline 2 g/24 h).

Le 6 juin, survient une recrudescence thermique à 40° et des ecchymoses spontanées apparaissent aux membres inférieurs.

Le 10 juin le malade se plaint d'arthralgies fugaces des poignets.

Le 11 juin, le médecin traitant fait hospitaliser monsieur GUE.... après avoir fait faire une numération formule sanguine et des transaminases dont les résultats sont les suivants :

Numération formule sanguine -

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| Globules rouges             | 4 300 000 |
| Globules blancs             | 3 200     |
| Polynucléaires neutrophiles | 35 %      |
| lymphocytes                 | 59 %      |
| monocytes                   | 11 %      |

Transaminases SGOT - 475 mU

T. C. - 8 mn      T. S. - 17 mn.



A l'admission, il existe :

- Un subictère conjonctival,
- Une hépatomégalie ferme, le foie débordant de 4 cm le rebord costal sur la ligne mamelonnaire.
- Une hémorragie sous-conjonctivale de l'oeil droit.
- Un purpura pétéchiial et ecchymotique des membres inférieurs.
- Une angine érythémateuse.

Par contre, l'examen clinique ne met en évidence ni splénomégalie, ni adénopathies.

Parmi les examens complémentaires on relève :

- Une thrombopénie à 50 000/mm<sup>3</sup>.
- Un taux de prothrombine à 57 %.
- Un temps de Howell à 4'15 pour un témoin à 2'30.
- Une bilirubinémie à 32 mg/100 ml.
- Des transaminases SGOT : 404 mU  
SGPT : 273 mU

Plusieurs diagnostics sont alors évoqués :

- Une mononucléose infectieuse, en raison du syndrome infectieux, de l'angine, du subictère, mais pour laquelle manqueraient les adénopathies.
- Une hémopathie maligne devant ce malade jeune asthénique, fébrile qui voit apparaître un purpura des membres inférieurs.

Mais il n'existe pas de syndrome anémique, pas non plus de splénomégalie, pas d'adénopathies, pas d'éléments anormaux à l'hémogramme.

- Une hépatite virale compliquée de purpura thrombopénique ...

C'est la dernière hypothèse qui est retenue.



Aucun traitement n'est appliqué ; le malade est uniquement mis au repos strict au lit.

Progressivement, l'ictère s'accroît (bilirubinémie totale 93 mg pour 100 ml le 19.6) et les troubles hématologiques se complètent.

A partir du 13.06.1973 il existe en plus de la thrombopénie une leucocyto-  
pénie avec neutropénie. La moëlle est pauvre :

myélogramme du 12.06.73 :

moëlle peu riche. Formule sur 200 cellules.

Erythroblastes : 40 %

Série granulocytaire : neutrophiles 45 %

basophiles 0 %

|              |     |
|--------------|-----|
| éosinophiles | 8 % |
|--------------|-----|

Série non granulocytaire :

lymphocytes 7 %

Série mégacaryocytaire :

mégacaryocytes      rares

Il s'agirait donc d'une hypoplasie médullaire compliquant une hépatite virale.

L'ictère ne se modifie guère durant le premier mois, mais le foie augmente progressivement de volume jusqu'en juillet 1973, sa consistance devient typiquement cirrhotique.

Le 27.06 l'examen permet de découvrir une lame d'ascite.



| Numérations :  | 11.VI.73  | 12.VI.73       | 13.VI.73  | 15.VI.73  | 18.VI.73  | 19.VI.73  | 26.VI.73       | 10.VII.73 | 20.VII.73 | 28.VII.73 |
|----------------|-----------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------|-----------|
| G. Rouges      | 4 700 000 | 4 100 000      | 4 200 000 | 4 300 000 | 3 800 000 | 3 700 000 | 3 700 000      | 4 200 000 | 4 800 000 | 4 800 000 |
| Hbg            | 14 g      | 13 g           | 12,5 g    | 12,5 g    | 11 g      | 10 g      | 10 g           | 13,7 g    | 13 g      | 14,5 g    |
| Réticulocytes  |           |                | 3 %       | 3 %       | 6 %       | 2 %       | 1 %            | 1 %       | 1 %       | 1 %       |
| Plaquettes     | 50 000    | 80 000         | 35 000    | 75 000    | 50 000    | 60 000    | 60 000         | 140 000   | 170 000   | 200 000   |
| G. Blancs      | 4 400     | 1 600          | 1 800     | 2 000     | 2 000     | 1 200     | 1 000          | 3 500     | 5 000     | 5 900     |
| P. N.          | 52        | 34             | 24        | 38        | 40        | 53        | 72             | 70        | 83        | 61        |
| P. E.          | 4         | 8              | 0         | 6         | 0         | 11        | 0              | 8         | 7         | 2         |
| P. B.          | 0         | 0              | 0         | 0         | 0         | 0         | 0              | 0         | 1         | 4         |
| L.             | 42        | 58             | 72        | 50        | 60        | 36        | 28             | 20        | 8         | 31        |
| N.             | 2         | 0              | 4         | 6         | 0         | 0         | 0              | 2         | 1         | 2         |
| Médullogrammes |           | peu riche      |           |           |           |           | très riche     |           |           |           |
|                |           | Granulocytes   |           |           |           |           | Granulocytes   |           |           |           |
|                |           | 53 %           |           |           |           |           | 62 %           |           |           |           |
|                |           | Erythroblastes |           |           |           |           |                |           |           |           |
|                |           | 40 %           |           |           |           |           |                |           |           |           |
|                |           | Lymphocytes    |           |           |           |           | Lymphocytes    |           |           |           |
|                |           | 7 %            |           |           |           |           | 2 %            |           |           |           |
|                |           | Très rares     |           |           |           |           | Megacaryocytes |           |           |           |
|                |           | megacaryocytes |           |           |           |           | normaux        |           |           |           |



Les examens biologiques sont également identiques tout au long du mois de Juin.

|                    | 12.06.73        | 20.06.73            | 26.06.73        | 30.06.73       |
|--------------------|-----------------|---------------------|-----------------|----------------|
| T. P.              | 57 %            | 57 %                | 42 %            |                |
| Transaminases      |                 |                     |                 |                |
| SGPT               | 404             | 330                 | 928             | 440            |
| SGOT               | 273             | 210                 | 437             | 294            |
| Bilirubine totale  | ( 28<br>80 ( 52 | ( 14,5<br>93,5 ( 79 | ( 17<br>70 ( 53 | ( 0<br>20 ( 20 |
| Antigène Australia | négatif         |                     |                 |                |
| Coombs             | négatif         |                     |                 |                |

Le scintigramme hépatique du 26.06.73 (Dr FERNANDEZ) montre : "Un foie très augmenté de volume, hétérogène avec une forte activité extra-hépatique évoquant une cirrhose".

Cependant, à partir de la fin du mois de juin 73, l'aplasie se répare et l'ictère diminue.

En juillet 1973 : l'état général s'améliore, l'anorexie régresse, l'ictère disparaît, mais

l'hépatomégalie persiste, les examens biologiques restent perturbés, en particulier les transaminases :

le 5.07.73 transaminases SGOT : 440 mU

SGPT : 294 mU

bilirubine mg/100 ml totale : 39 mg

libre : 30 mg

conjugée : 9 mg



Le 9.07.73, la péritonéoscopie (Dr CHEVALLIER) permet de voir un très gros foie rose clair, sans nodules avec hypertrophie d'un segment soulevant le lobe droit.

Le 11.07.73 en contraste avec la symptomatologie clinique, la biopsie hépatique (Dr ROUSSELOT) donne les renseignements suivants :

- . Infiltrat inflammatoire des espaces portes.
- . Hépatocytes binucléés

aspect pouvant correspondre à une hépatite virale au stade de régénération.

Le malade quitte l'hôpital le 13 juillet 1973 sans traitement.



Le 17.09.1973 Monsieur GUE.... est à nouveau hospitalisé pour persistance d'episodes subictériques itératifs,

d'une asthénie

d'une hepatomégalie (flèche à 18 cm, débord 8 cm sur la ligne médio-claviculaire).

Divers examens biologiques sont alors faits, parmi lesquels on relève :

Bilirubinémie : 8 mg/100 ml

Transaminases :

SGOT 147 mU

SGPT 138 mU

Electrophorèse :

Protides 93 g

Gamma Glob. 24 % avec début de bloc bêta-gamma

B. S. P. 15' : 42 %

45' : 15 %

T. P. : 82 %

V. S. : 29 . 55 . 64 . 68 .

N. Formule sanguine :

G. R. 5 200 000/mm<sup>3</sup>

G. B. 3 500/mm<sup>3</sup>

Hb 14 g

Ht 46

Neutrophiles 80

Eosinophiles 0

Basophiles 20

Monocytes 0



Le 11.07.1973 une nouvelle biopsie hépatique (Dr ROUSSELOT) donne des arguments en faveur d'une hépatite chronique :

le fragment prélevé mesure 0,4 cm de grand axe.

Histologiquement, il montre une infiltration des espaces portes par des éléments inflammatoires comportant principalement des lymphocytes mais également d'assez nombreux polynucléaires éosinophiles.

Cette inflammation est diffuse sans prédominance péricanalaire.

Elle s'accompagne d'une discrète sclérose dissociant les extrémités des travées hépatiques adjacentes mais ne formant pas de cirrhose véritable.

Les hépatocytes sont inégaux de taille, parfois binucléés. Certains montrent une nécrose acidophile cytoplasmique suscitant parfois une discrète réaction inflammatoire.

Foie-biopsie : Hépatite chronique agressive.

Le risque d'évolution cirrhogène de cette hépatite conduit à instituer un traitement corticoïde le 15.09.1973 selon le schéma suivant :

|                               |                                 |   |   |   |
|-------------------------------|---------------------------------|---|---|---|
| Du 15 au 20 septembre 1973    | : 40 mg/jour de Delta-Cortisone |   |   |   |
| jusqu'à fin janvier 1974      | : 30 mg/jour                    | " | " | " |
| jusqu'à fin août 1974         | : 20 mg/jour                    | " | " | " |
| jusqu'à fin septembre 1974    | : 15 mg/jour                    | " | " | " |
| jusqu'à octobre 1974          | : 10 mg/jour                    | " | " | " |
| à partir du 1er novembre 1974 | : 5 mg/jour                     | " | " | " |



Le 22.11.1973 M. GUE.... voit le Dr VERWAERDE en consultation :

l'état général est meilleur,

l'asthénie moins marquée,

l'hépatomégalie a régressé : flèche 15 cm (débord 3 cm sur la ligne médio-claviculaire).

Du point de vue humoral :

N. F. sanguine : G. R. 5 130 000/mm<sup>3</sup>

G. B. 9 800/mm<sup>3</sup>

Neutro 59 %

Eosino 2 %

Baso 0 %

Lympho 11 %

Monocytes 10 %

Protéinogramme : Protéines totales : 75 g/l

Béta glob : 15 %

Gamma glob : 20 %

Transaminases SGPT 14 mU/ml

SGOT 17 mU/ml

Le 15 mars 1974 : Le Dr VERWAERDE signale une évolution satisfaisante sous corticothérapie avec cependant la persistance d'un débord hépatique de consistance ferme à l'examen (2 cm sur la ligne médio-claviculaire).

Sur l'électrophorèse il existe une discrète augmentation des Béta Globulines (14,5 %) et des Gamma globulines (22 %) qui font conseiller un plateau dans la dose de corticoïdes : 15 mg/jour pendant deux mois.



De mars 1974 à mars 1975, le Dr VERWAERDE, voit régulièrement le malade en consultation et suit ainsi l'évolution de cette hépatite chronique agressive.

La dose de corticoïdes est ajustée en fonction des résultats de l'électrophorèse (gammaglobulines) et de l'histologie du foie.

Le 22 février 1975, Monsieur GUE.... entre dans le service du Dr VALLA pour subir de nouveaux examens complémentaires dont une biopsie hépatique, une électrophorèse des protéines, un Antigène Australie, un hémogramme. Les résultats sont satisfaisants.

Sur la biopsie hépatique le Dr ROUSSELOT ne signale qu'une minime fibrose portale.

La corticothérapie est arrêtée le 1er avril 1975.



# 11 - TABLEAU DES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

1955  $\longleftrightarrow$  1975

Légende :

H : homme  
Hé : Hémorragie

F : femmes

|   |         |                              |
|---|---------|------------------------------|
| + | ( G. R. | 3,5 millions/mm <sup>3</sup> |
|   | ( G. B. | 4 000/mm <sup>3</sup>        |
|   | ( Pl.   | 80 000/mm <sup>3</sup>       |

|      |         |                              |
|------|---------|------------------------------|
| ++ : | ( G. R. | 2,5 millions/mm <sup>3</sup> |
|      | ( G. B. | 2 000/mm <sup>3</sup>        |
|      | ( P1.   | 40 000/mm <sup>3</sup>       |

|     |   |         |                              |
|-----|---|---------|------------------------------|
| +++ | : | ( G. R. | 1,5 millions/mm <sup>3</sup> |
|     |   | ( G. B. | 1 000/mm <sup>3</sup>        |
|     |   | ( Pl.   | 20 000/mm <sup>3</sup>       |



1955 ↔ 1965

| Années | Auteurs  | Age (ans)<br>Sexe | Type de<br>l'hépatite | 1er signe<br>hématologique  | Début<br>Hépatite<br>Aplasie | Durée de<br>l'Aplasie | Intensité de<br>l'atteinte<br>périphérique<br>GR / GB / PL | Histo de la<br>moëlle | Histo du<br>foie          | Evolution      |
|--------|----------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------|
| 55     | LORENZ   | 9 H               | bénigne               | Purpura                     | 7 sem.                       | 5 sem.                | +++                                                        | Aplasique             | Hépatite<br>aiguë         | Hé. cérébrale  |
| 56     | KOSAN    | 22 H              | sévère                | Purpura                     | 3 "                          | 2 "                   | +++                                                        | ?                     | Cellules<br>dystrophiques | ?              |
| 57     | DISCHE   | 22 H              | sévère                | Angine                      | 8 "                          | 3 "                   | +++                                                        | Hypoplasique          | Cirrhose                  | Septicémie     |
| 58     | BEICKERT | 19 F              | bénigne               | Purpura                     | 5 "                          | 3 "                   | +++                                                        | Hypoplasique          | Hépatite<br>aggressive    | Hé. cérébrale  |
| 51     | KIVEL    | 28 F              | bénigne               | Pâleur                      | 5 "                          | 2 "                   | ++                                                         | ?                     | Normale                   | Guérie         |
| 52     | DELLER   | 17 H              | bénigne               | Purpura                     | 7 "                          | 26 "                  | +++                                                        | Hypoplasique          | Normale                   | Hé. digestive  |
|        | ASCIONE  | H                 | bénigne               | Hémorragies                 | 10 "                         | 1 "                   | +++                                                        | Aplasie               | Hépatite<br>persistante   | Hé. digestive  |
| 53     | SIMPSON  | 8,5 F             | bénigne               | Hémorragies                 | 22 "                         | 22 "                  | +++                                                        | Hypoplasique          | ?                         | Hé. digestive  |
|        | PITCHER  | 64 F              | bénigne               | Gingivorragies<br>Pétéchies | 1,5 "                        | 8 "                   | +                                                          | Hypoplasique          | Hépatite<br>aiguë         | Collapsus      |
| 55     | LEVY     | 11 H              | bénigne               | Hé. digestive               | 2,5 "                        | 10 "                  | ++                                                         | Aplasique             | Hépatite<br>aggressive    | Hé. cérébrale  |
|        | STAWISKY | 19 H              | sévère                | Epistaxis                   | 4 "                          | 2 "                   | ++                                                         | Aplasique             | Hépatite<br>aggressive    | ?              |
|        | FLORMANN | 4,5 H             | sévère                | Purpura                     | 1 "                          | 25 "                  | +                                                          | Hypoplasique          | Hépatite<br>persistante   | Coma hépatique |



| Années | Auteurs            | Age (ans)<br>Sexe | Type de<br>l'hépatite | 1er signe<br>hématologique | Délai<br>Hépatite<br>Aplasie | Durée de<br>l'Aplasie | Intensité de<br>l'atteinte<br>périphérique |     |     | Histo de la<br>moëlle | Histo du<br>foie                                | Evolution             |
|--------|--------------------|-------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----|-----|-----------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|
| 1965   | RUBIN              | 14 H              | bénigne               | Angine<br>Purpura          | 6 sem.                       | 5 sem.                | ++                                         | ++  | ++  | ?                     | ?                                               | Hé digestive          |
|        |                    | 11 F              | sévère                | pâleur                     | 6 "                          | 6 "                   | ++                                         | +++ | ++  | Hypoplasie            | Hépatite<br>aggressive                          |                       |
|        | SCHWARZ<br>BAEHNER | 8 H               | sévère                | Hémorragies                | 6 "                          | 12 "                  | +++                                        | ++  | +++ | ?                     | ?                                               | Septicémie            |
|        |                    | 3,5 H             | bénigne               | Purpura                    | 18 "                         | 12 "                  | +++                                        | +++ | ++  | Hypoplasie            | ?                                               | Guéri                 |
|        | DIAMOND            | 3 H               | prolongée             | Melaena                    | 18 "                         | 12 "                  | +++                                        | ++  | ++  | ?                     | ?                                               | Guéri<br>Thrombopénie |
| 1966   | TISCHINA           | 4,5 H             | bénigne               | Hémorragies                | 8 "                          | 4 "                   | +++                                        | +++ | ++  | Aplasie               | Hépatite<br>aigüe                               | Hémorragie            |
|        |                    | 26 H              | bénigne               | Hémorragies                | 8 "                          | 2 "                   | ++                                         | +++ | ++  | Aplasie               | Hépatite<br>persis-<br>tante                    | Hémorragie            |
|        | JUDIKIEWICZ        | 44 F              | ?                     | Anémie                     | 9 "                          | 16 "                  | +++                                        | ++  | +++ | Aplasie               | Hépatite<br>aigüe                               | Hémorragie            |
|        |                    | 27 F              | bénigne               | Hémorragies                | 18 "                         | ?                     | +++                                        | +   | ++  | Hypoplasie            | ?                                               | Guérie                |
|        | CASTELLI           | 12 H              | ?                     | ?                          | ?                            | ?                     | ++                                         | ++  | ++  | Hypoplasie            | Normale                                         | Hémorragie            |
|        |                    | 3 H               | bénigne               | Anémie<br>Purpura          | 8 "                          | 4 "                   | +                                          | ++  | ++  | ?                     | ?                                               | Hémorragies           |
|        |                    | 12 F              | bénigne               | Pétéchies                  | 5 "                          | ?                     | ++                                         | ++  | +++ | Aplasie               | ?                                               | Hémorragies           |
| 1967   | LEINWEBER          | 15 H              | bénigne               | Epistaxis                  | 1,5 "                        | 10 "                  | +                                          | +   | +   | aplasique             | Lésions sé-<br>quellaires<br>non préci-<br>sées | Hémorragie cérébrale  |



| Années | Auteurs   | Age (ans)<br>Sexe | Type de<br>l'hépatite | 1er signe<br>hématologique         | Délai<br>Hépatite<br>Aplasie | Durée de<br>l'Aplasie | Intensité de<br>l'atteinte<br>périphérique |     |     | Histo de la<br>moëlle | Histo du<br>foie             | Evolution     |
|--------|-----------|-------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----|-----|-----------------------|------------------------------|---------------|
|        |           |                   |                       |                                    |                              |                       | GR                                         | GB  | PL  |                       |                              |               |
| 1968   | KETTNER   | 16 H              | prolongée             | Anémie                             | 30 sem.                      | 22 sem.               | +                                          | ++  | ++  | Hypoplasie            | Hépatite<br>persis-<br>tante | Septicémie    |
|        | SPATZ     | 23 F              | prolongée             | Epistaxis<br>Ménorragies           | 36 "                         | ?                     | ++                                         | +   | +++ | Hypoplasie            | Cirrhose                     | Hé. digestive |
|        | SOLIS     | 19 H              | bénigne               | Purpura                            | 2 "                          | 4 "                   | ++                                         | ++  | +++ | Hypoplasie            | Normal                       | Hé. digestive |
|        | MENICAGLI | 21 mois H         | ?                     | Hémorragie                         | 3 "                          | 2 "                   | +                                          | +++ | ++  | Aplasie               | ?                            | Septicémie    |
|        | RHODE     | 36 F              | bénigne               | ?                                  | 2 "                          | ?                     | -                                          | -   | -   | Hypoplasie            | Hépatite<br>aggressive       | ?             |
|        |           | 16 H              | bénigne               | ?                                  | 12 "                         | ?                     | -                                          | -   | -   | Hypoplasie            | ?                            | ?             |
|        | STIEGLIZ  | 16 H              | prolongée             | Epistaxis                          | 28 "                         | 10 "                  | +++                                        | ++  | +++ | Aplasie               | Hépatite<br>aggressive       | Hémorragie    |
|        | LERNER    | 4 H               | bénigne               | Hémorragie                         | 5 "                          | 4 "                   | -                                          | -   | -   | Aplasie               | Hépatite<br>aggressive       | Hémorragie    |
|        | RUBIN     | 17 H              | Bénigne               | Purpura<br>Hémorragie<br>digestive | 3 "                          | 2 "                   | +                                          | -   | +++ | Hypoplasie            | Normale                      | Septicémie    |
|        | CHESTER   | 10 H              | sévère (coma)         | Pâleur                             | 4 "                          | 6 "                   | +++                                        | +++ | +++ | Aplasie               | Cirrhose                     | Pneumonie     |
|        |           | 13 H              | bénigne               | Pâleur                             | 2 "                          | 2 "                   | +                                          | ++  | +++ | Aplasie               | Normale                      | Septicémie    |
|        |           | 18 H              | sévère                | Epistaxis                          | 2 "                          | 3 "                   | +                                          | ++  | +   | Hypoplasie            | Hépatite<br>aggressive       | Hé. digestive |
|        | GOTTLIEB  | 8 F               | bénigne               | Purpura                            | 4 "                          | 10 "                  | +++                                        | +++ | +++ | Hypoplasie            | ?                            | Septicémie    |
|        | VOGEL     | 11 F              | bénigne               | Hémorragie<br>digestive            | 9 "                          | 17 "                  | +++                                        | +   | +++ | Aplasie               | Cirrhose                     | Septicémie    |



| Années | Auteurs      | Age (ans)<br>Sexe | Type de<br>l'hépatite | 1er signe<br>hématologique         | Délai<br>Hépatite<br>Aplasie | Durée de<br>l'Aplasie | Intensité de<br>l'atteinte<br>périphérique |     |     | Histo de la<br>moëlle | Histo du<br>foie             | Evolution                |
|--------|--------------|-------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----|-----|-----------------------|------------------------------|--------------------------|
| 1968   | RUBIN        | 20 H              | bénigne               | Epistaxis                          | 6 sem.                       | 8 sem.                | +                                          | ++  | ++  | Graisseuse            | ?                            | Septicémie               |
|        |              | 8 H               | sévère                | Purpura<br>Hémorragie<br>digestive | 4 "                          | 88 "                  | ++                                         | +   | +   | ?                     | Cirrhose                     | Guéri                    |
|        |              | 2 H               | sévère<br>(coma)      | Hémorragie<br>digestive            | 8 "                          | 16 "                  | +                                          | ++  | ++  | Hypoplasique          | Normal                       | Guéri                    |
| 1969   | SILVA        | 37 F              | bénigne               | Hématurie<br>métrorragies          | 6 "                          | 2 "                   | +                                          | ++  | +++ | Aplasique             | Hépatite<br>persis-<br>tante | Hé cérébrale             |
|        | PERLMUTTER   | 18 H              | bénigne               | Pétéchies                          | 7 "                          | 10 "                  | +                                          | +++ | +   | Hypoplasique          | ?                            | Septicémie<br>hémorragie |
|        | SIEGMUND     | 18 H              | ?                     | ?                                  | 6 "                          |                       | ++                                         | ++  | +++ | Hypoplasique          | ?                            | Hémorragie<br>cérébrale  |
|        | TOPPET       | 14 H              | bénigne               | Infection                          | 7 "                          | 9 "                   | +++                                        | +++ | +++ | Aplasique             | Normale                      | Septicémie               |
|        |              | 7 F               | bénigne               | Hémorragie<br>muqueuse             | 10 "                         | 28 "                  | +++                                        | +++ | +++ | Aplasique             | ?                            | Hémofragie               |
|        | MOTT         | 29 H              | bénigne               | Hémorragies<br>muqueuses           | 3 "                          | 10 "                  | ++                                         | +   | ++  | Aplasique             | Hépatite<br>persis-<br>tante | Hémorragie<br>cérébrale  |
|        | MAC GUINNESS | 36 F              | prolongée             | Epistaxis                          | 4 "                          | 8 "                   | ++                                         | ++  | ++  | Hypoplasique          | Normale                      | Guéri                    |
|        | IZZET BERKEL | 7 H               | prolongée             | Epistaxis                          | 12 "                         | 24 "                  | ++                                         | +++ | ++  | Hypoplasique          | Normale                      | Pneumonie                |
|        | HARTWITCH    | 18 H              | bénigne               | Pétéchies                          | 6 "                          | 24 "                  | +++                                        | +   | +++ | Hypoplasique          | ?                            | Hé digestive             |
|        | AMOFT        | 19 H              | sévère                | Melaena                            | 6 "                          | 15 "                  | -                                          | ++  | +++ |                       | Cirrhose                     | ?                        |



| ées | Auteurs   | Age (ans)<br>Sexe | Type de<br>l'hépatite | 1er signe<br>hématologique | Délai<br>Hépatite<br>Aplasie | Durée de<br>l'Aplasie | Intensité de<br>l'atteinte<br>périphérique |     |     | Histo de la<br>moelle | Histo du<br>foie        | Evolution                  |
|-----|-----------|-------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----|-----|-----------------------|-------------------------|----------------------------|
| O   | WILLE     | 3 F               | bénigne               | ?                          | 11 sem.                      | ?                     | +++                                        | ++  | +++ | Hypoplasique          | ?                       | ?                          |
|     |           | 3 F               | prolongée             | ?                          | 8 "                          | ?                     | +                                          | ++  | ++  | Hypoplasique          | Hépatite<br>aggressive  | ?                          |
|     |           | 10 H              | ?                     | ?                          | 5 "                          | ?                     | +                                          | ++  | ++  | ?                     | Hépatite<br>aggressive  | ?                          |
|     | WALNOFFER | 30 F              | bénigne               | ?                          | 6 "                          | ?                     | ++                                         | +   | ++  | Hypoplasique          | Hépatite<br>persistante | Hémorragie<br>digestive    |
|     |           | 10 H              | bénigne               | ?                          | 3 "                          | 2 sem.                | +++                                        | ++  | +++ | Aplasique             | Normale                 | Hé. Digestive              |
|     |           | 11 H              | prolongée             | Pâleur                     | 5 "                          | 61 mois               | +                                          | ++  | +   | Hypoplasique          | ?                       | Ins. médullaire<br>modérée |
|     | ROSNER    | 16 H              | bénigne               |                            | 20 "                         | ?                     | +++                                        | ++  | +++ | Aplasique             | ?                       | Hémoptysie                 |
|     |           | 16 F              | bénigne               | Métrorragies               | 1 "                          | 66 sem.               | +++                                        | ++  | -   | Hypoplasique          | ?                       | Hé cérébrale               |
|     |           | 23 F              | bénigne               | Epistaxis                  | 2 "                          | 7 "                   | +++                                        | +++ | +++ | Aplasique             | ?                       | Hé cérébrale               |
| 71  | PERUGINI  | 18 F              | Bénigne               | Epistaxis                  | 8 "                          | 6 "                   | +++                                        | +++ | +++ | Aplasique             | ?                       | Septicémie                 |
|     |           | 12 F              | bénigne               | Hémorragies<br>muqueuses   | 6 "                          | 12 "                  | ++                                         | ++  | +++ | Aplasique             | ?                       | Hé cérébrale               |
|     |           | 20 F              | bénigne               | Purpura                    | 9 "                          | 51 "                  | +                                          | ++  | ++  | Hypoplasique          | ?                       | Hé cérébrale               |
|     | SOREL     | 21 H              | bénigne               | Ecchymoses                 | 5 "                          | 12 "                  | +                                          | +++ | +++ | Hypoplasique          | ?                       | Collapsus                  |
|     |           | 5 H               | sévère<br>(coma)      | Purpura                    | 20 "                         | 1 "                   | ++                                         | ++  | +++ | Aplasique             | Normale                 | Hé digestive               |



| Années | Auteurs    | Age (ans)<br>Sexe | Type de<br>l'Hépatite | 1er signe<br>hématologique             | Délai<br>Hépatite<br>Aplasie | Durée de<br>l'Aplasie | Intensité de<br>l'atteinte<br>périphérique |     |     | Histo de la<br>moëlle | Histo du<br>foie             | Evolution                     |
|--------|------------|-------------------|-----------------------|----------------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----|-----|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|
|        |            |                   |                       |                                        |                              |                       | GR                                         | GB  | PL  |                       |                              |                               |
| 1971   | ALBAHARY   | 34 H              | bénigne               | Purpura                                | 12 sem.                      | 30 sem.               | +++                                        | +++ | ++  | Hypoplasie<br>que     | Normale                      | Hé digestive                  |
|        | BARBIER    | 29 H              | sévère                | Syndrôme<br>infectieux<br>Purpura      | 8 "                          | 1 "                   | +++                                        | +++ | +++ | Hypoplasie<br>que     | Hépatite<br>aggressive       | Hé Digestive                  |
|        | BOENBENDER | 14 F              | bénigne               | Extraction<br>dentaire<br>hémorragique | 16 "                         | 8 "                   | ++                                         | +++ | ++  | Hypoplasie<br>que     | Cirrhose                     | Septicémie                    |
|        | PARKIN     | 21 F              | prolongée             | Mérorragies                            | 1 "                          | 13 "                  | +++                                        | +++ | +++ | Hypoplasie<br>que     | Normale                      | Pneumonie                     |
|        | SCHWABEL   | 14 F              | ?                     | ?                                      | 8 "                          | 10 "                  |                                            |     |     | ?                     | Hépatite<br>aggressive       | ?                             |
| 1972   | GUARDIA    | 62 H              | + ascite              | Gingivorra-<br>gies                    | 18 "                         | 2 "                   | +++                                        | +++ | +   | Hypoplasie<br>que     | Hépatite<br>aggressive       | Septicémie à<br>Candida       |
|        | BACCARDI   | 7 H               | bénigne               | Fièvre                                 | 16 "                         | 2 "                   | ++                                         | ++  | ++  | Hypoplasie<br>que     | ?                            | Pneumonie                     |
|        | ZITOUN     | 44 F              | bénigne               | Mérorragies                            | 7 "                          | 58 "                  | +                                          | ++  | +++ | Aplasie               | ?                            | Hé digestive                  |
|        | VALLAT     | 14                | bénigne               | Hémorragies                            | 6 "                          | 1 "                   | +                                          | ++  | +   | Aplasie               | Normale                      | Hé mningée                    |
|        | MONGIN     | 25 F              | sévère                | pâleur + épis-<br>taxis                | 4 "                          | 4 "                   | ++                                         | +++ | +++ | Hypoplasie<br>que     | Hépatite<br>persis-<br>tante | Coma X                        |
|        | DUTT       | 3 F               | bénigne               | Purpura                                | 0                            | 9                     | +                                          | +++ | +++ | Hypoplasie<br>que     | Hépatite<br>aggressive       | Hé.cérébro-<br>mningée        |
|        | VLACHOS    | 12 F              | bénigne               | Gingivorra-<br>gies                    | 36 "                         | 6 "                   | ++                                         | ++  | +++ | Aplasique             | ?                            | Septicémie à<br>Staphylocoque |
|        |            |                   |                       |                                        |                              |                       |                                            |     |     |                       |                              |                               |



1972 ← → 1974

| Auteurs  | Age (ans)<br>Sexe | Type de<br>l'hépatite | 1er signe<br>hématologique  | Délai<br>Hépatite<br>Aplasia | Durée de<br>l'Aplasia | Influence de<br>l'atteinte<br>périphérique |     |     | Histo de la<br>moëlle                      | Histo du<br>foie               | Evolution                       |
|----------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----|-----|--------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|          |                   |                       |                             |                              |                       | GR                                         | GB  | PL  |                                            |                                |                                 |
| BÖTTIGER | 14 H              | bénigne               | Purpura                     | 9 sem.                       | 20 sem.               | +                                          | ++  | ++  | ?                                          | ?                              | ?                               |
|          | 74 F              | bénigne               | Purpura                     | 5 "                          | 32 "                  | ++                                         | -   | +++ | ?                                          | ?                              | ?                               |
|          | 28 H              | bénigne               | Purpura                     | 4 "                          | ?                     | +                                          | +++ | +++ | ?                                          | Hépatite<br>aigüe              | Septicémie                      |
| BLANCHON | 39 H              | prolongée             | Purpura<br>Hémoptysie       | 40 "                         | 8 "                   | +                                          | +++ | +++ | Aplasique                                  | Hépatite<br>agressive          | Hémoptysie<br>asphyxiante       |
|          | 12 H              | sévère<br>(coma)      | Hémorragies                 | 25 "                         | 8 "                   | +                                          | +++ | +++ | Aplasique                                  | Normale                        | Septicémie                      |
|          | 11 H              | bénigne               | Purpura                     | 4ème jour                    | 3 "                   | +                                          | +++ | +++ | Aplasique                                  | ?                              | Septicémie                      |
| BUSSEL   | 8 H               | bénigne               | Gingivorragies              | 7 sem.                       | 2 "                   | ++                                         | +++ | +++ | Hypoplasique                               | Hépatite<br>agressive          | Hémorragie<br>cérébrale         |
|          | 8 H               | cholostatique         | Hémorragies                 | 4 "                          | 6 "                   | +                                          | +++ | +++ | Difféts éry-<br>throblasti-<br>tiques      | Hépatite<br>cholosta-<br>tique | Septicémie                      |
|          | 6 H               | cholostatique         | Hémorragies                 | 1,5 "                        | 22 "                  | +++                                        | +++ | ++  | )<br>)<br>)<br>)                           | Hépatite<br>cholosta-<br>tique | Syn. second. à la<br>greffe     |
| SCHROTER | 23 H              | anictérique           | Purpura                     | 3 "                          | 3 "                   | -                                          | ++  | ++  | Hypoplasique                               | Hépatite<br>persis-<br>tante   | Troubles du rythme<br>cardiaque |
|          | 10 H              | bénigne               | Pétéchies                   | 5 "                          | 16 "                  | ++                                         | +   | ++  | Hypoplasie<br>limitée à la<br>lignée rouge | ?                              | ?                               |
| CAMITTA  | 14 H              | bénigne               | Epistaxis<br>Gingivorragies | 1,5 "                        | 6 "                   | ++                                         | +++ | +++ | Hypoplasique                               | ?                              | Guéri                           |
|          | 12 H              | bénigne               | Pâleur fièvre<br>Angine     | 7 "                          | 5 "                   | ++                                         | ++  | +   | Hypoplasique                               | ?                              | Hémorragie<br>cérébrale         |



1974 ← → 1975

| Auteurs                    | Age (ans)<br>Sexe | Type de<br>l'hépatite | 1er signe<br>hématologique | Délai<br>hépatite<br>Aplasia | Durée de<br>l'Aplasia | Intensité de<br>l'atteinte<br>périphérique<br>GR GB PL | Histo de la<br>moëlle | Histo du<br>foie             | Evolution  |
|----------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------|
| AJLOUNI                    | 19 F              | prolongée             | Pétéchies                  | 8 sem.                       | 10 sem.               | ++<br>+++<br>++                                        | Hypoplasie<br>que     | Hépatite<br>persis-<br>tante | Septicémie |
| Observation<br>personnelle | 15 H              | bénigne               | Melaena                    | 6 "                          | 15 "                  | +<br>++<br>++                                          | ?                     | Cirrhose                     | ?          |
|                            | 30 H              | aiguë                 | Purpura<br>Fièvre          | 0                            | 1 "                   | +<br>+++<br>++                                         | Aplasia               | Hépatite<br>aggressive       | Guéri      |



Revue de la littérature. A propos de 95 observations  
relevées entre 1955 et 1975.

Un nombre croissant d'aplasies médullaires compliquant une hépatite virale est rapporté dans la littérature.

Sont éliminés de notre étude :

1 - Les observations dans lesquelles une cause toxique a pu être discutée : chloramphénicol dans l'observation de HODGKINSON (31), cas n° 3 de BÖTTIGER (13), dérivés benzéniques (cas n° 2 de VIALA (85)).

Cependant, dans certains cas, des médicaments très variés et disparates semblent ne pas pouvoir être mis en cause ((16), (43), (50) et le cas n° 2 de RUBIN (66)).

2 - Les observations au cours desquelles le délai trop long entre l'hépatite et l'aplasie médullaire rend leur filiation discutable (85).

3 - Celles où l'atteinte hépatique ne peut être considérée comme une hépatite aiguë : hépatite anictérique dont le début n'est pas précisé (observation n° 10 de RUBIN (66), complications hématologiques des cirrhoses.

4 - Les observations dans lesquelles l'atteinte hématologique se résume au déficit d'une seule lignée : thrombopénie isolée (81) (20) leucopénie ou anémie (37).

En respectant ces critères, nous avons retrouvé dans la littérature entre 1955 et 1975, 95 observations.



Répartition selon l'âge.

L'âge des sujets est réparti entre 21 mois (50) et 74 ans (13).

La moyenne est à 12 ans 1/2, le nombre maximum d'observations se situe entre 10 et 15 ans (cf. tableau n° 1).

66 cas sur 95 ont moins de 20 ans.

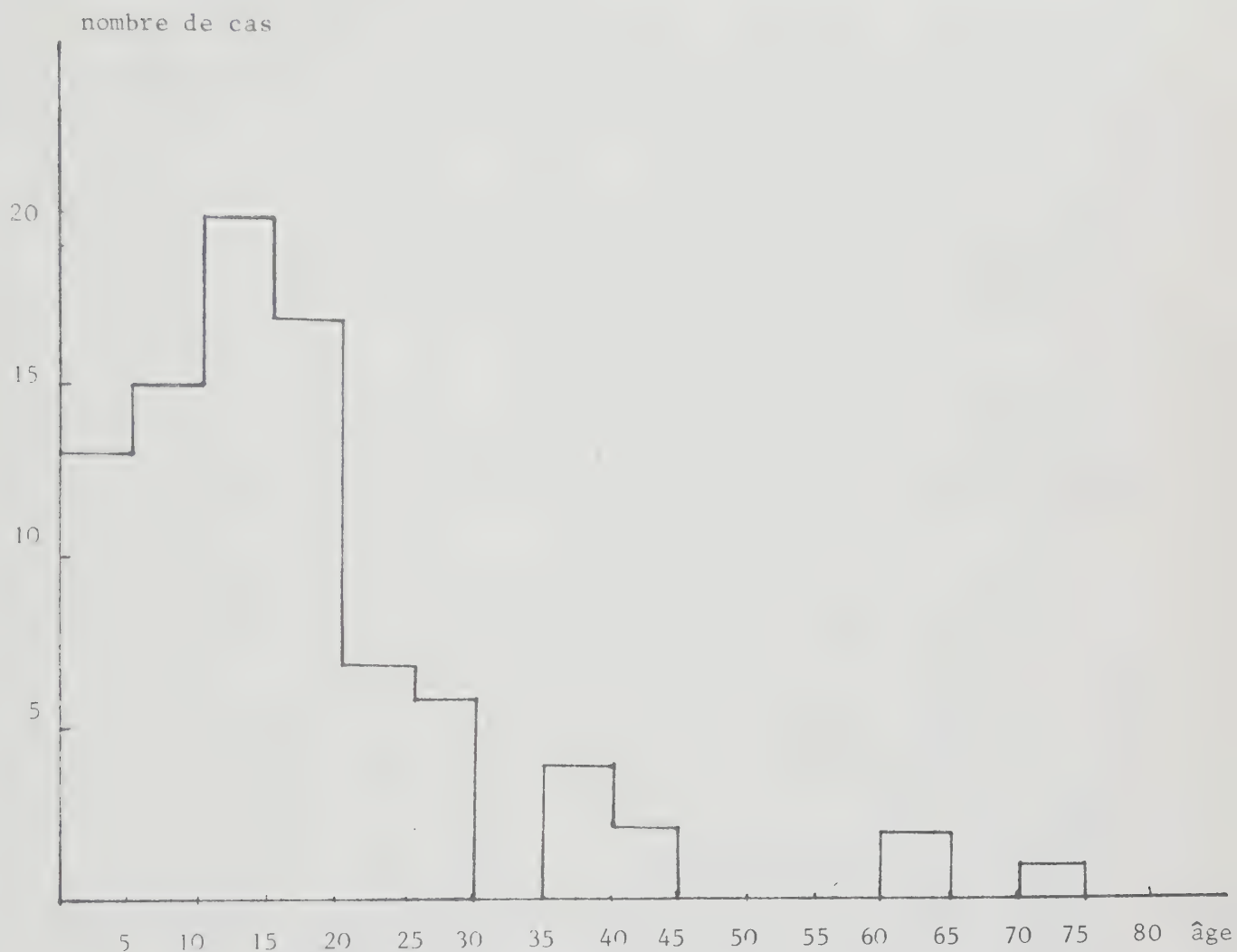


Tableau n° 1 - Répartition du nombre de cas en fonction de l'âge.



### Répartition selon le sexe :

62/93 sont de sexe masculin : soient 66 %

Cette prédominance masculine n'a jamais été retrouvée ni dans l'hépatite virale, ni dans l'étude des aplasies médullaires idiopathiques (52).

### Epidémiologie - Etiologie :

Dans la série étudiée, il n'existe aucune hépatite du groupe B.

L'Antigène Australie est négatif quand il est recherché §63) (5) (6).

Cependant sa recherche systématique ne se fait que depuis 1970 et concerne 15 observations sur 30.

Dans l'observation de SOLIS (76) la notion d'injections intramusculaires est mentionnée, dans les mois qui précèdent l'hépatite ; mais l'antigène Australie est négatif.

Aucun terrain particulier n'est mis en évidence. Il s'agit la plupart du temps de sujets indemnes d'antécédents médicaux notamment hématologiques.

### Rôle d'une immunité particulière :

Dans leur observation n° 4, REY et BUSSEL (63) signalent, au début de l'hospitalisation de l'enfant une hypogammaglobulinémie (1,80 g/l) mais ils ne peuvent préciser si cette anomalie était ancienne et elle n'a pu être vérifiée plus tard en raison de la mise en route d'un traitement substitutif dès l'apparition de complications infectieuses.

De nombreux auteurs ont fait une enquête immuno-hématologique (8, 16, 50, 63, 77, 70) qui ne permet pas de conclure.

Test de Coombs, recherche d'anticorps anti-leucocytes, anti-hématies, anti-plaquettes, sont tantôt positifs, tantôt négatifs sans répartition statistiquement interprétable.



## CLINIQUE

1 - Aspect évolutif initial de l'hépatite.

L'atteinte hépatique semble être de gravité très variable à la lumière du tableau ci-après.

Habituellement l'hépatite est caractérisée initialement par un ictère franc précédé d'une phase prodromique classique.

Elle évolue vers la guérison en trois semaines environ.

- Onze fois cette hépatite a une allure initiale sévère (observations 2 et 8 de RUBIN (66), SOREL (77) REY (63), avec encéphalopathie transitoire ou développement d'un épanchement ascitique (une fois dans l'observation de BACCARDI et GUARDIA (5).

Nous avons également observé chez notre malade une lame d'ascite, 15 jours après le début de l'ictère. L'épanchement de type inflammatoire, a régressé spontanément en 8 jours et ne s'est pas reproduit.

- Cinq fois il s'agit d'une hépatite cholostatique (cas n° 2 de RUBIN (66), CASTELLI (16), LERNER (42), LINE (45), REY et BUSSEL (63) observations 4 et 5).

- Onze fois c'est une hépatite prolongée qui se complique de désordres hématologiques plus tardifs que dans les hépatites aiguës bénignes, le délai dépasse toujours 2 mois et atteint parfois 10 mois (SCHWARZ (71), KETTNER (36), SPATZ (78), STIEGLITZ (80) VIALA (85).



| Aspect évolutif<br>initial de<br>l'hépatite | nb de cas |
|---------------------------------------------|-----------|
| bénigne                                     | 57        |
| sévère                                      | 11        |
| prolongée                                   | 11        |
| cholostatique                               | 5         |
| non précisé                                 | 11        |

Tableau n° 2 - Aspect évolutif initial  
de l'hépatite.



b/ Délai d'apparition et manifestations cliniques de l'aplasie.

1 - Délai d'apparition :

| Début des signes<br>hématologiques | nb de cas |
|------------------------------------|-----------|
| Début simultané                    | 6         |
| Début précoce<br>< 2 mois          | 63        |
| Début tardif<br>2 à 4 mois         | 12        |
| Début > 4 mois                     | 10        |
| Délai non précisé                  | 2         |

Tableau n° 4 - Délai d'apparition des complications hématologiques à partir du début de l'ictère.

Dans la série d'observations regroupées, les complications hématologiques surviennent 2 à 8 semaines après le début de l'ictère avec une moyenne à 6 semaines (tableau n° 4).

Habituellement, comme dans notre observation, les premiers signes hématologiques apparaissent soit simultanément, soit très précocément après le début de l'ictère.

L'hépatite est alors évolutive.

Lorsque le délai dépasse 2 mois l'établissement d'une relation entre les deux affections devient plus contestable et ce d'autant plus que le délai augmente. Mais <sup>dans</sup> la plupart des cas l'hépatite est évolutive au moment de l'apparition de la pancytopénie.

(obs n° 1 (63), (61), (74), (6), La filiation entre les deux affections est alors indéniable.



- Lignée blanche

a/ Dans l'hépatite virale commune :

Dès la phase préictérique, il existe habituellement une leucopénie globale et modérée à laquelle se surajoute 7 à 10 jours plus tard, lorsqu'apparaît l'ictère, une inversion de la formule blanche : celle-ci correspond à l'apparition d'une lymphocytose accompagnée de monocytose et de plasmocytose alors que la neutropénie persiste.

Ce genre de formule sanguine se voit dans de nombreuses autres viroses telles que la mononucléose infectieuse, la grippe dans les premiers jours, la rubéole, les oreillons.

Déjà, en 1911, ACHARD et LOEPER cités par LEGER (2bis) insistent sur cette leucopénie précoce avec tendance à la mononucléose.

Plus tard, HAVENS et MARECK (30) confirment ce résultat en inoculant le virus de l'hépatite à des colontaires :

La leucopénie apparaît en même temps que la fièvre inaugurant la phase prodromique. Elle est maxima 4-5 jours plus tard et persiste environ une semaine après l'ictère. Elle est globale touchant autant les polynucléaires que les lymphocytes.

Au cours de la seconde semaine ces auteurs signalent une lymphocytose accompagnée de cellules mononucléées, atypiques plasmocytoïdes, constituée de grandes cellules vacuolées à cytoplasme basophile et à noyau volumineux, excentrique, fortement coloré. Cet aspect rappelle les cellules de la mononucléose infectieuse.

CONRAD et SCHWARTZ (19) en 1964, relèvent sur une série de 25 soldats atteints d'hépatite épidémique =

- . 3 fois une leucopénie qui régresse au bout d'une semaine d'hospitalisation,

- . 4 fois une hyperleucocytose durant la seconde semaine (12 000 à 18 000/mm<sup>3</sup>),

- . 15 fois une lymphocytose de la seconde à la cinquième semaine d'hospitalisation.



Ces anomalies de la lignée blanche s'estompent généralement en une dizaine de jours environ.

AU TOTAL : LEUCOPENIE LA PREMIERE SEMAINE

NEUTROPENIE ET LYMPHOCYTOSE LA 2ème SEMAINE,

FORMULE NORMALE EN 3 à 5 SEMAINES.

b/ Dans les ictères graves les désordres hématologiques portant sur la lignée blanche sont différents. OPOLON et COLL. (59) en 1971 colligent 71 observations.

Ils signalent :

- une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile :
  - . immédiate dans 63,9 % des cas (dès le 1er ou 2ème jour du coma),
  - . retardée dans 19 % des cas,
  - . elle manque dans 10 cas (16,3 %).

Les formes avec hyperleucocytose immédiate semblent correspondre à une hépatite suraiguë, contrairement aux hyperleucocytoses retardées qui se voient plutôt dans les formes avec troubles de la conscience réversibles (coma ne dépassant pas le stade III, ammoniémie ne s'élevant jamais au-dessus de 300 %) durant l'évolution, crase sanguine : T.P. 20 %).

L'hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile quoiqu'il en soit peut être considérée comme un des signes d'alarme majeurs de l'hépatite virale.

#### - Lignée plaquettaire

Une thrombopénie passagère est fréquente. Elle est le plus souvent asymptomatique, mais peut être responsable de purpura et même d'hémorragies graves, voire mortelles (THYS et MAINGUET (81).



Cette thrombopénie est un trouble secondaire qui peut apparaître plusieurs semaines ou mois après l'hépatite.

Elle est en fait le plus souvent contemporaine de l'ictère et guérit spontanément (THYS (21)).

"Dans les atrophies aiguës du foie la thrombopénie est immédiate, progressive, irréversible. Elle semble transmissible au donneur lors des circulations croisées.

Certains auteurs l'attribuent à une coagulopathie intravasculaire associée à une baisse des facteurs II, V et VII du fibrinogène et du plasminogène, et à la présence de produits de dégradation de la fibrine". OPOLON (22).

Cette thrombopénie est significative dans les formes suraiguës (4ème jour) et aiguës (6ème jour). Elle est absente dans les hépatites avec troubles régressifs de la conscience.

EN FAIT PLAQUETTOPENIE POSSIBLE, mais le plus souvent  
ASYMPTOMATIQUE.

Retenons parmi les perturbations hématologiques classiques au cours de l'hépatite virale commune (voir tableau récapitulatif) :

1°/ L'anémie MACROCYTAIRE, s'effaçant à la convalescence,  
HEMOLYTIQUE, plus rare durant la  
convalescence avec crise réticulocytaire à la troisième semaine.

2°/ La leucopénie avec NEUTROPENIE durant la phase préictérique suivie lors de l'ictère d'une hyperleucocytose avec HYPERLYMPHOCYTOSE Et un retour à la normale de la formule blanche en 3 à 5 semaines.

3°/ La THROMBOPENIE possible, passagère, le plus souvent asymptomatique, le purpura thrombopénique entrant en général dans le cadre d'une PANCYTOPENIE.

Des observations de purpura thrombopéniques isolés graves ont cependant été décrites au cours de l'hépatite virale commune (THYS, MAINGUET (23)).



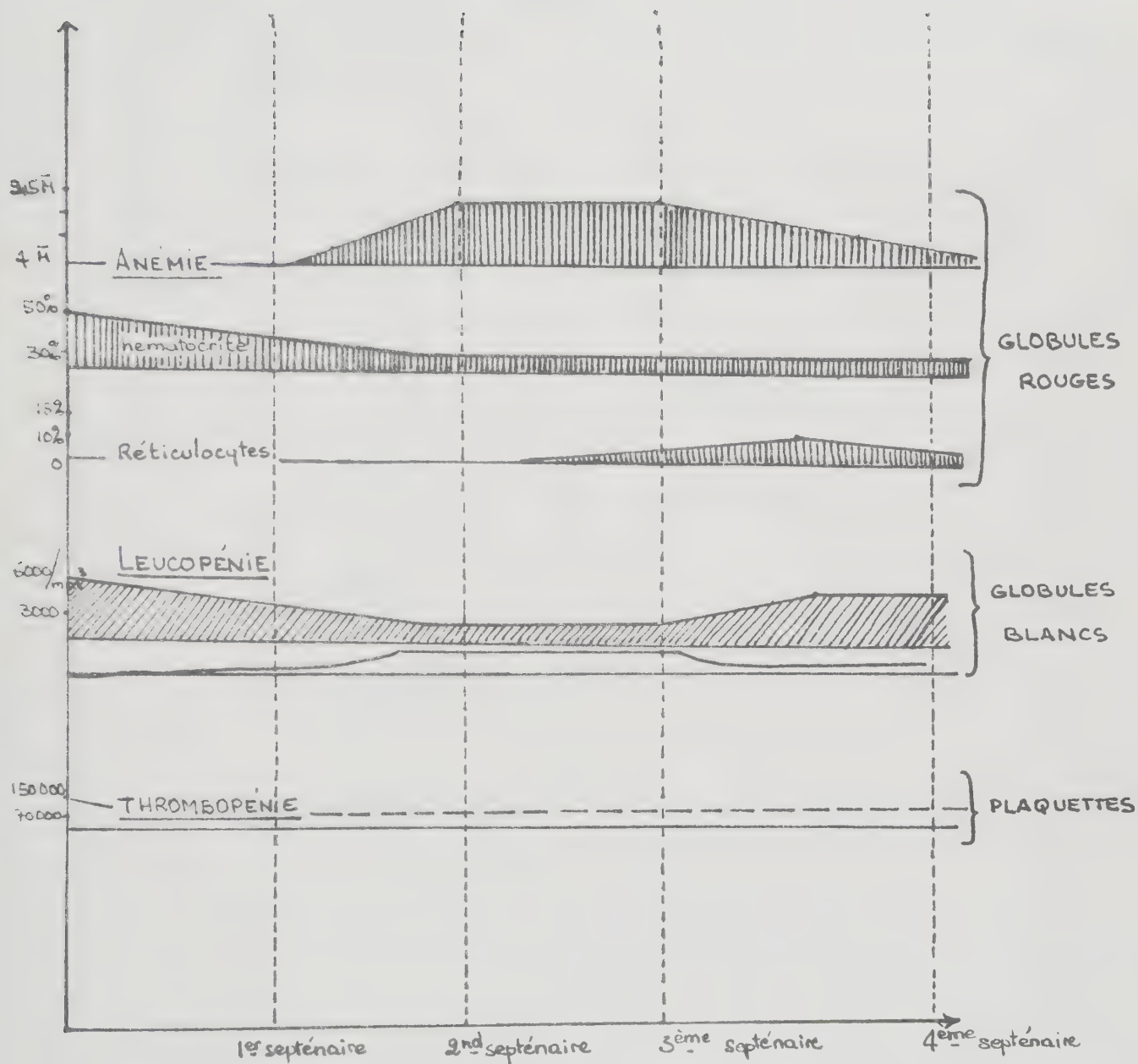


TABLEAU N° 3. Modifications habituelles de l'hémogramme  
au cours de l'hépatite virale



## 2 - Manifestations cliniques de la pancytopénie.

Les signes cliniques de début ne sont pas toujours spectaculaires, l'aplasie étant une découverte d'examen systématique devant une simple pâleur : huit fois.

Le symptôme initial le plus fréquent est un purpura s'accompagnant souvent d'hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies, métrorragies, rectorragies.

Parfois cependant les hémorragies muqueuses surviennent avant le purpura. Beaucoup plus rarement c'est une angine ulcéro-nécrotique ou un syndrome infectieux fébrile qui fait découvrir la pancytopénie (tableau n° 5).

|                                  | nb de cas |
|----------------------------------|-----------|
| Purpura + Hémorragies muqueuses  | 56        |
| Hémorragies muqueuses isolées    | 26        |
| Syndrome infectieux fébrile      | 5         |
| Découverte systématique : pâleur | 8         |

Tableau n° 5 - Symptomatologie clinique de la pancytopénie.



## EXAMENS COMPLEMENTAIRES

### 1 - Concernant l'hépatite :

Soulignons une nouvelle fois la négativité de l'antigène Australia chaque fois que la recherche en a été faite (4), (5), (14), (63).

Les examens biologiques ont une particularité soulignée par REY et BUSSEL (63) : la négativité des tests mesurant l'inflammation non spécifique : Mac Lagan, Hanger, Kunkel Zinc.

L'histologie du foie par contre paraît plus intéressante à connaître : Dans de très nombreuses observations malheureusement le décès du malade survient trop rapidement pour que l'on puisse juger de l'évolution de la maladie hépatique ; c'est ce qui explique l'absence d'histologie dans 40 observations sur 95.

L'histologie du foie a été répertoriée sous 6 rubriques :

#### a) Foie normal :

- . aucune lésion séquellaire de l'hépatite.

#### b) Hépatite aiguë : le foie présente alors les lésions caractéristiques :

- . Nécrose centro-lobulaire avec cellules ballonnées,
- . Inflammation portale,
- . Régénération périlobulaire.

#### c) Hépatite persistante :

- . Peu ou pas de nécrose cellulaire,
- . Inflammation portale,
- . Fibrose portale peu importante,
- . Régénération périlobulaire.



## d) Hépatite agressive :

- . Nécrose parcellaire périlobulaire,
- . Inflammation portale et périportale très importante,
- . Fibrose portale et périportale modifiant l'architecture hépatique,
- . Régénération périlobulaire intense.

## e) Cirrhose post-hépatitique constituée.

## f) Histologie non démonstrative.

D'après cette classification 55 des 95 observations de la littérature peuvent être regroupées dans le tableau suivant (tableau n°6).

| Lésion histologique      | nb de cas = 55 |      |
|--------------------------|----------------|------|
| Foie normal              | 14             | } 17 |
| Hépatite aiguë           | 3              |      |
| Hépatite persistante     | 9              | } 22 |
| Hépatite agressive       | 10             |      |
| Cirrhose constituée      | 5              |      |
| Lésion non démonstrative | 7              |      |

Tableau n° 6 - Histologie du foie.



On peut remarquer une prédominance des hépatites chroniques puisque sur 55 biopsies 22 montrent des lésions évolutives, dont 18 sont des hépatites agressives.

Si l'on compare la tendance évolutive de ces hépatites à celle des hépatites virales chroniques en général, on constate qu'elles ne surviennent pas au même âge (40-60 ans pour les hépatites agressives), que ce sont surtout les hommes qui sont touchés (l'hépatite aggressive touche habituellement la femme de façon préférentielle).

La survenue d'une pancytopénie au cours d'une hépatite virale modifierait donc son évolution ?

Ou bien, la pancytopénie ne compliquerait qu'un certain type évolutif d'hépatite virale ?

2 - Concernant l'aplasie :

a - Dans le sang périphérique :

La pancytopénie est souvent manifeste dès l'apparition du premier signe clinique hématologique : 95 % des observations de la littérature.

Cependant, au début l'anémie peut manquer. Observations n° 4 REY et BUSSEL (63), n° 1 de SCHRÖTER (63), n° 3 de BÖTTIGER (13).

Cette dissociation existe aussi dans notre observation dans laquelle :

la thrombopénie est nette dès l'entrée,

la granulopénie n'est manifeste que deux jours plus tard où la numération montre 1 600 globules blancs avec 34 % de polynucléaires neutrophiles. L'anémie n'est franche que une semaine après l'apparition de la thrombopénie.







La dégénérescence graisseuse est précédée par une infiltration lympho-plasmocytaire exprimée dans toutes les observations, phénomène banal dans la constitution d'une aplasie.

Il s'agit d'un déficit quantitatif de production comme l'a confirmé l'étude isotopique par le Fer 59 (ZITOUN (90)).

| Aspect initial de la moëlle | nb de cas (95) |
|-----------------------------|----------------|
| Normale                     | 4              |
| Hypoplasique                | 37             |
| Aplasique                   | 36             |
| Pas d'histologie            | 18             |

Tableau n° 7 - Aspect du médullogramme initial.

Lorsque le médullogramme est complété par une biopsie de moëlle, l'étude histologique montre une structure osseuse normale (ZITOUN (90)).

Au total : REGRESSION ADIPEUSE

DISPARITION DES ILOTS DE L'HEMATOPOIESE  
SANS RESEAU ANORMAL DE RETICULINE.



## I - AGRANULOCYTOSES MEDICAMENTEUSES.

La mieux connue est l'agranulocytose au pyramidon (28).

Agranulocytose brutale, 3 à 5 jours après la prise médicamenteuse révélée par une fièvre élevée et une infection pharyngée, elle a pour substratum anatomique une aplasie aiguë, brève et réversible, portant sur les précurseurs médullaires des trois lignées granuleuses, érythroblastique, et mégacaryocytaire.

Elle cède à l'arrêt du toxique et répond à la corticothérapie.

Une hypoplasie temporaire est possible une vingtaine de jours après le début de la réparation.

Nous en possédons deux observations :

La première n'offre pas de difficulté majeure au diagnostic.

Elle peut se résumer de la façon suivante:

Monsieur AN.. André, 27 ans, entre dans le service le 15.1.1975 pour ictère d'intensité progressivement croissante depuis le 12 décembre 1974. Dans ses antécédents, on relève une intoxication exogène importante (2 litres de cidre par jour et des apéritifs).

La maladie actuelle commence début décembre par un épisode pseudogrippal suivi 10 jours plus tard :

d'un subictère et d'un prurit,

d'une douleur de l'hypochondre droit sans irradiation.

L'examen clinique est normal en dehors de l'ictère.

Le 21 décembre 1974 la bilirubinémie est à 200 mg/100 ml

le T. P. à 75 %

les S.G.P.T. à 1 020 U

les phosphatases alcalines 293 U

l'électrophorèse des protéines est normale.

Le 15.01.1975 le malade est muté dans le service par crainte d'une aggravation de son ictère qui s'est accentuée (bilirubinémie 408 mg/100 ml) s'accompagnant d'une augmentation de la cytolyse (S.G.P.T. 440 U) et d'une poussée d'insuffisance hépato-cellulaire (T.P. 50 %).



L'examen d'entrée est le suivant :

- Etat général conservé,
- Ictère intense,
- Absence d'hépatosplénomégalie, mais matité hépatique conservée,
- Aucun signe d'encéphalopathie porto-cave,
- Absence d'oedème des membres inférieurs et d'ascite.

Tous les examens sont poursuivis dans le dessein de découvrir précocement :

- . un ictère grave du troisième septenaire,
- . une hépatite à évolution cirrhogène.

La péritonéoscopie (Dr CHEVALLIER) a permis de retenir la première hypothèse en montrant un foie sensiblement normal de couleur rose clair sans cholestase.

L'histologie est un peu contradictoire avec l'aspect macroscopique : compatible avec le diagnostic d'hépatite cholestatique.

Vers le dixième jour d'hospitalisation s'installe une agranulocytose (voir tableau).

Sont alors discutés des troubles de l'hématopoïèse en rapport avec l'hépatite virale, mais le fait que seule la lignée granuleuse soit touchée nous a conduits à rechercher une éventuelle étiologie médicamenteuse : 2 ampoules de Noramydopyrine avaient été administrées en prémédication de la péritonéoscopie.

Cette agranulocytose a duré 4 jours et a régressé progressivement ensuite. La moëlle n'a jamais été hypoplasique.

Le malade est sorti le 10.02.1975 en bon état général.

Le 6.02.1975 le T.T.L. à l'avafortan, positif à 10 % confirme le diagnostic d'agranulocytose médicamenteuse.



Par contre le diagnostic est beaucoup plus difficile dans le cas de Monsieur BAILL..., notre second malade.

Né le 23.09.1920, il n'a aucun antécédent notable jusqu'en 1972, date à laquelle il contracte une hépatite virale. Elle est authentifiée par :

une élévation franche de la bilirubinémie (72 mg/100 ml) et des transaminases S.G.P.T. ( 2 200 U).

Le traitement prescrit par le médecin traitant est le suivant :

Delta-Cortisone 30 mg pendant 15 jours

puis 15 mg pendant 3 mois.

L'ictère régresse progressivement mais lentement les transaminases restent élevées pendant plusieurs mois.

|                         | 4.02.1972 | 15.06.1972 | 10.07.1972 | 29.07.1972 |
|-------------------------|-----------|------------|------------|------------|
| Bilirubine<br>mg/100 ml | 72        | 32         | 19         | 16         |
| S.G.P.T.<br>U           | 2 200     | 2 450      | 310        | 360        |

Le 2 août 1972, le malade présente une alvéolite dentaire et une angine fébrile d'évolution rapidement régressive (en 6 jours) sous traitement antibiotique : Pēni Strepto 2 injections par jour pendant 8 jours (Nous ne connaissons pas la numération formule à cette date).

Le 24 août 1972 M. BAILL... consulte le Pr VALLA en raison :

- d'un amaigrissement de 16 kilos depuis le début de l'ictère,
- de la persistance au-delà de 6 semaines d'anomalies biologiques.



A ce moment là il n'est noté ni ictère,  
 ni hépatomégalie,  
 ni ascite.

Cependant, en raison des perturbations biologiques, dans le doute d'une hépatite agressive, le malade est revu régulièrement.

Le 5 septembre 1972 : A l'occasion d'une nouvelle angine fébrile, une leucopénie (2 900 globules blancs/mm<sup>3</sup>) avec

agranulocytose 3 neutrophiles  
 est découverte.

Le 10 septembre 1972 le malade entre dans le service pour préciser l'étiologie de cette agranulocytose et la traiter. Est-ce une agranulocytose médicamenteuse? L'interrogatoire apporte la notion de la prise de un comprimé d'Amydopyrine en août lors de l'angine.

Du point de vue clinique à ce moment là il est noté :

- . un état général satisfaisant,
- . une absence d'ictère,
- . une hépatomégalie ferme : le foie débordant de 5 cm le rebord costal sur la ligne mamelonnaire, mal perçu par contre au creux épigastrique. Hauteur totale 14 cm,
- . une splénomégalie débord de 2 à 3 cm du gril costal sur la ligne mamelonnaire.

Il n'y a pas de signes d'insuffisance hépato-cellulaire,

pas d'hypertension portale,

pas d'épanchement oedémato-ascitique.



les renseignements paracliniques sont les suivants :

1°/ Concernant la fonction hépatique :

Le 12.09.1972 : - Bilirubinémie 7,4 mg/100 ml  
 - Transaminases S.G.P.T. 95,2 mU  
 - A l'électrophorèse des protéines :  
     . protides totaux 85 g/l  
     . Gamma globulines 45 %  
 - T. P. 76 %

Le 15.09.1972 : Le scintigramme hépatique montre une fixation splénique et extra-hépatique.

Le 16.09.1972 : L'antigène Australia est négatif.

Le 18.09.1972 : Une biopsie hépatique permet d'affirmer que (Pr VALLA - Dr ROUSSELOT) :

"Le tissu hépatique présente des lésions complexes.

1 - Altérations hépato-cellulaires sans ballonnisation franche dans les régions centro-lobulaires mais se traduisant par de petits amas de prolifération küpférienne parfois centrés par une nécrose cellulaire isolée.

Les hépatocytes ne montrent pas de stéatose, ni de surcharge ferrique.

2 - Les espaces porte sont élargis par une fibrose légèrement inflammatoire, s'étendant entre les travées hépatiques qui sont disséquées par de minces bandes collagènes.

De petits amas d'hépatocytes sont ainsi isolés dans la sclérose et il existe que lques néocanalicules biliaires.

Il n'y a pas d'infiltrat inflammatoire lymphocytaire ou plasmocytaire comme dans une hépatite chronique active/

L'aspect histologique est en faveur de l'évolution cirrhogène d'une hépatite prolongée.

Il ne semble pas que la cirrhose soit constituée car il n'y a pas d'anneaux fibro-scléreux complets sur l'étendue de la biopsie".



Tableau n° 8 - EVOLUTION DE L'AGRANULOCYTOSE

|                                 | 4.05.1972                                                                                                                                   | 15.06.72  | 5.09.72      | 11.09.72     | 16/09.72     | 28.09.72     | 10.10.72     |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| G. R.                           | 4 720 000                                                                                                                                   | 4 480 000 | 4 450 000    | 4 700 000    | 4 600 000    |              |              |
| G. B.                           | 7 200                                                                                                                                       | 4 000     | <u>2 900</u> | <u>3 200</u> | <u>3 700</u> | <u>5 800</u> | <u>2 900</u> |
| Hématocrite                     | 50                                                                                                                                          | 44        | 43           | 43           | 42           |              |              |
| Neutrophiles                    | 48                                                                                                                                          | 57        | <u>3</u>     | <u>7</u>     | <u>0</u>     | <u>5</u>     | <u>14</u>    |
| Eosinophiles                    | 2                                                                                                                                           | 1         | 7            | 10           | 16           |              |              |
| Basophiles                      | 1                                                                                                                                           | 0         | 4            | 4            | 4            |              |              |
| Lymphocytes                     | 47                                                                                                                                          | 36        | 55           | 70           | 79           |              |              |
| Monocytes                       | 2                                                                                                                                           | 6         | 5            | 9            | 1            |              |              |
| Plaquettes                      |                                                                                                                                             |           |              | 140 000      | 220 000      |              | 190 000      |
| Myélogramme<br>moëlle peu riche | Granulocytes myéloblastes<br>promyélocytes<br>myélocytes<br>métamyélocytes<br>polynucléaires<br>Mégacaryocytes<br>Erythroblastes<br>Lymphos |           |              |              |              |              |              |
| Coombs direct                   |                                                                                                                                             |           |              | +            |              |              |              |



Ces résultats témoignent d'une hépatite évolutive.

2°/ Concernant l'hématopoïèse (cf tableau n°8).

Le 26.10.1972 - Biopsie osseuse : Neutropénie modérée : moëlle d'aspect normal mais dans laquelle la proportion d'éléments granuleux est inférieure à la normale.

. Agranulocytose isolée.

Phénomène auto-immunitaires associés comme en témoigne le test de Coombs positif.

La conclusion de l'hospitalisation est la suivante :

Hépatite chronique agressive probablement avec des phénomènes auto-immunitaires associés comme en témoigne le test de Coombs positif.

L'agranulocytose entre peut-être dans le cadre de cette affection.

Le malade sort avec un traitement antibiotique (Pénicilline V un million 500000 par jour)

et la recommandation de faire surveiller régulièrement sa numération formule.

Le 9 octobre 1972 : nouvelle hospitalisation motivée par l'apparition de clochers fébriles à 39°5-40° le soir.

L'examen permet de noter :

- . l'absence d'angine ou d'infection du plancher de la bouche,
- . la persistance de l'hépatomégalie inchangée par rapport à

l'examen précédent,

- . la persistance de la splénomégalie,
- . l'apparition de polyadénopathie,
- . il n'existe pas de foyer infectieux.

La numération formule montre la persistance de la leucopénie avec granulopénie alors même que cette fois le malade n'a pas repris de dérivé pyrazolé.



La fièvre régresse grâce à une antibiothérapie parentérale large :  
Céphalotine 6 g/jour, Gentamycine 160 mg/jour.

Mais M. BAILL... est adressé le 15 décembre 1972 dans le service du  
Pr CAROLI afin qu'il donne son avis sur cette curieuse agranulocytose  
inhabituelle pour une origine médicamenteuse qui persiste depuis  
bientôt 3 mois.

| Numération   | 15.12.1972 | 18.12.1972 | 21.12.1972 |
|--------------|------------|------------|------------|
| G. B.        | 3 100      | 2 900      | 3 300      |
| Neutrophiles | 0          | 0          | 1          |

Le myélogramme du 15.12.1972 (Dr NAJMANN) permet de compter =

23 % de granulocytes

24 % de lymphocytes

55 % de globules rouges

"le frottis est de richesse moyenne.

1/ la lignée granuleuse neutrophie est pratiquement absente,  
on retrouve surtout des formes jeunes (7 % de myéloblastes),

2/ Importante réaction érythroblastique,

3/ Il existe une plasmocytose avec présence de cellules  
atypiques et de formes jeunes,

4/ Il existe également une petite monocytose".

Dans le service du Pr CAROLI, dès l'entrée le malade a fait une nouvelle  
angine qui a nécessité un traitement antibiotique (Céfalotine - Gentamycine).  
Une corticothérapie a été essayé sans grand résultat sur la numération  
formule.



Les conclusions de l'hospitalisation sont les suivantes :

- . Agranulocytose primitive ?
- . Agranulocytose compliquant une hépatite chronique agressive ?  
(ce symptôme n'a jamais été décrit de façon isolée).
- . Agranulocytose médicamenteuse ?

Certes le malade, lors de sa première angine a pris 2 comprimés d'Amidopyrine, mais

- . L'angine n'était-elle pas le premier témoin de l'agranulocytose ?
- . Toutes les agranulocytoses au pyramidon évoluent rapidement vers la mort ou la guérison sans séquelles : pas d'évolution trainante. Elles cèdent à l'arrêt du toxique et répondent à la corticothérapie.
- . Le test de transformation lymphoblastique à l'Amidopyrine est négatif.

Le malade sort avec le traitement suivant :

|            |             |                |
|------------|-------------|----------------|
| SOLUPRED   | 15 mg/jour  | } pour un mois |
| KEFORAL    | 2 g/jour    |                |
| PRIMOBOLAN | 100 mg/jour |                |

Il est revu régulièrement tous les mois par le Pr VALLA et l'équipe soignante du Pr CAROLI qui voient progressivement la fonction hépatique s'améliorer.

|            | Bilirubinémie | Transaminases<br>S.G.P.T. | Phosphatases<br>alcalines | γ globulines |
|------------|---------------|---------------------------|---------------------------|--------------|
| 26.12.1972 | 32            | 74 mU<br>(nle 12)         |                           | 32           |
| 30.01.1973 | 22            | 38                        | 6 UKA                     | 20           |
| 5.04.1973  | 11            | 22                        |                           | 20           |



La biopsie de foie du 21 février 1973 est superposable à la première (Dr ROUSSELOT) :

"Lésions comparables à celles notées en septembre 1972.

Quelques petits foyers de nécrose entourés d'une prolifération kupférienne sans ballonnisation ; fibrose portale sans infiltrat lymphoplasmocytaire. Cependant la sclérogénèse est plus intense en particulier néogénèse biliaire importante.

Sur un des fragments un micronodule d'hépatocytes est entièrement encerclé par de la sclérose :

CIRRHOSE POST-HEPATITIQUE".

Parallèlement à l'amélioration de la fonction hépatique (malgré l'histologie) l'agranulocytose se répare.

Le 5 avril 1973 la numération formule sanguine permettait de compter :

6 100/mm<sup>3</sup> globules blancs

dont 68 % neutrophiles.

Les dernières nouvelles datent de janvier 1975 : le malade va très bien sans suivre aucun traitement.

Au total :

. Agranulocytose isolée chez un homme de 50 ans atteint d'HEPATITE VIRALE AGGRESSIVE A EVOLUTION CIRRHOTIQUE, Antigène Australie négatif.

. Agranulocytose prolongée ayant évolué par poussées (4 au total).

. Agranulocytose tardive 3 mois après le début de l'ictère.

. Agranulocytose régressive en un an.

. Agranulocytose accompagnée de PHENOMES AUTO-IMMUNS : COOMBS DIRECT positif.



## II - LEUCOSE AIGUE

Le second diagnostic à évoquer est celui de leucose compliquée ou révélée par une hépatite virale :

Le jeune Fernando, 14 ans, est adressé dans le service du Dr GUIHARD le 21.1.1975 pour :

- . Ictère cutanéomuqueux
- . Fièvre à 39°
- . Purpura pétéchial.

Le début de la maladie remonte au 7.1.1975, marquée par l'apparition progressive d'une asthénie, d'une anorexie avec nausées et même vomissements alimentaires.

Quelques jours plus tard, le 15.1.1975, le diagnostic d'hépatite virale est porté sans hésitation en raison d'un ictère cutanéomuqueux accompagné d'urines foncées et de selles un peu décolorées.

Cette "hépatite" a cependant un aspect d'emblée préoccupant :

Le 20.1.1975, l'enfant est fébrile (38°5-39°), il vomit, il présente un purpura pétéchial du thorax et des membres supérieurs.

L'examen clinique révèle :

- une hépatomégalie douloureuse (débord de 2 cm sur la ligne médio-claviculaire),
- une splénomégalie modérée : la rate étant accrochée en inspiration profonde,
- mais pas d'adénopathies.

Les premiers examens complémentaires confirment l'hépatite virale sévère : (le T.P. est à 29 % ; les transaminases S.G.O.T. 660 U ; S.G.P.T. 990 U) compliquée de pancytopénie puisque la numération formule est la suivante :

G. R. 1 700 000/mm<sup>3</sup>

G. B. 700/mm<sup>3</sup>

Plaquettes 15 000 Réticulocytes 1,3 %.

C'est avec le diagnostic de Pancytopénie compliquant une hépatite virale que l'enfant est adressé à l'hôpital de CAEN.



Les examens biologiques à l'arrivée sont semblables aux précédents, mais la numération formule du 21.1.1975 montrant 12 % "d'hémoblastes" sur 1 800 leucocytes, incite à pousser plus loin les investigations biologiques.

Le 22.1.1975 un médullogramme est fait il permet de rectifier le diagnostic :

Moëlle pauvre

76 % de leucoblastes indifférenciés

série granulocytaire 5 %

série érythroblastique 1 %

mégacaryocytes 0

lymphocytes 18 %.

L'aplasie est en fait due à une leucose aiguë à leucoblastes que l'hépatite virale a permis de révéler.

### III - RETICULOSE

Enfin, devant un tableau clinique associant un ictère et une aplasie médullaire, il faut éliminer le diagnostic rare de réticulose maligne (thèse de J. P. VALLEE) (83).

Cette hémopathie maligne, de l'enfant presque exclusivement se définit par les signes cliniques suivants :

- Hépatosplénomégalie : la rate est souvent volumineuse, l'hépatomégalie constante,
- Ictère facultatif qui peut s'accompagner de signes d'hypertension portale et d'ascite,
- Adénopathies,
- Signes cutanés qui sont souvent hémorragiques.

La maladie peut même débiter par un purpura isolé ou des ecchymoses.

L'hémogramme montre :

- . Une anémie modérée en général, mais précoce, s'aggravant progressivement au cours de l'évolution de l'affection,
- Une leucopénie,
- . Une thrombopénie.



Cette hémopathie peut donc se résumer parfois à, l'association d'un ictère accompagné d'une pancytopénie évoquant alors chez un sujet jeune le diagnostic d'hépatite virale compliquée de pancytopénie.

L'examen du médullogramme redresse le diagnostic montrant une moëlle envahie par des cellules histocytaires ou réticulaires.

Au diagnostic DIFFERENTIEL :

- . CYTOPENIES MEDICAMENTEUSES.
- . HEMOPATHIES MALIGNES.



## EVOLUTION - PRONOSTIC

La survenue de cette complication est en général dramatique, l'évolution se faisant rapidement vers la mort dans un tableau clinique d'hémorragies muqueuses diffuses ou de choc septique.

D'après REY et BUSSEL (63) la moitié des malades est décédée 4 mois après le début de l'ictère et 3 mois après le début de la maladie hématologique.

Parmi les 95 observations regroupées, 9 malades seulement ont survécu :

SCHWARZ observations n° 2 et 3 (71), RUBIN observations n° 8 et 9 (66), JUDIKIEWICZ observation n° 1 (35), VIALA observation n° 1 (85), KIVEL (37) et MAC GUINNESS (47), celle de notre malade.

Il est impossible de trouver des critères de bon ou de mauvais pronostic : même parmi les malades guéris certains étaient atteints au départ d'une hépatite sévère avec coma, ou bien ont présenté une aplasie complète.

De même, la durée de l'aplasie est variable : 2 semaines pour l'un des malades de SCHWARZ (71), dans l'observation rapportée par VIALA (85) une insuffisance médullaire modérée persiste 61 mois après le début de l'hépatite.

Cependant, il semble que l'anémie se répare la première, 2 à 5 mois après le premier signe hématologique d'après REY et BUSSEL (63). La leuconéutropénie régresse plus lentement avec possibilité de rechutes, ne disparaissant complètement qu'au bout d'un an au moins. La thrombopénie peut persister plusieurs années (observation n° 2 de SCHWARZ (71)).

La séquelle peut être hépatique :

- une fois l'histologie du foie montre une cirrhose constituée,
- deux fois une hépatite aggressive.

A ce propos, il faut mentionner l'observation de CAMITTA (14) : Le malade a subi une transplantation de moëlle osseuse et a survécu 13 mois à cette greffe. Au moment du décès par septicémie, il existait une hépatite persistante. Malheureusement l'histologie manque dans trois des neuf observations et il n'est pas possible de conclure en ce qui concerne l'évolution de l'hépatite.



## PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme de l'insuffisance médullaire post-hépatitique est encore mal connu, ce qui explique la multitude et la diversité des hypothèses formulées :

1/ Peut-on comme LEVY (43) faire intervenir une action myélotoxique des substances androgènes et exogènes non métabolisées par le foie du malade ? L'accumulation de substances toxiques expliquerait que l'aplasie soit progressive et irréversible.

Si cette hypothèse était recevable, on verrait alors souvent des aplasies médullaires compliquer la grande insuffisance hépatique des cirrhoses ...

2/ DELLER (21) envisage la possibilité d'un déficit dans la synthèse de certains facteurs nécessaires à la stimulation de l'érythropoïèse, mais l'existence d'un tel facteur n'a jamais été prouvée.

3/ Bien sûr de nombreux arguments laissent à penser qu'il pourrait s'agir comme dans la plupart des autres viroses d'accidents auto-immuns.

En effet, dans la mononucléose infectieuse par exemple la survenue d'une anémie hémolytique ou d'une thrombopénie n'est pas rare.

D'après SOHIER (75) une thrombopénie isolée existe dans 50 % des cas.

Dans tous les cas la neutropénie est relative due soit à une réduction de la production médullaire, soit à une sequestration des cellules dans le capillaire. Le mécanisme de l'anémie hémolytique est auto-immun dans 60 % des cas.

Au cours de la grippe, anémie hémolytique, leucothrombopénie et même pancytopénie sont possibles. MOESCHLIN et coll. (51) décrivent en 1954 un cas de pneumopathie atypique suivie de pancytopénie.

L'anémie hémolytique survient 8-10 jours après le début de la virose suivie

10-15 jours après d'une agranulocytose et d'une thrombopénie.

La leucopénie met un an à se réparer, la thrombopénie 15 jours environ.



Quelle est l'explication de ces phénomènes ?

Les investigations sérologiques spécifiques permettent d'attribuer l'hémolyse à la fixation sur l'érythrocyte d'agglutinines froides qui sont des auto-anticorps thermolabiles (test à l'antiglobine et au plasma-albumine). Agranulocytose et thrombopénie seraient également pour EVANS, cité par MOESCHLIN (51) des incidents auto-immuns.

En effet, in vitro, le sérum des malades atteints d'agranulocytose post-grippales, produit des agglutinines contre des leucocytes appartenant au même groupe sanguin.

Des purpuras thrombopéniques sont également décrits dans les oreillons (25) la rubéole.

EDWARD MORSE (55) colligent 14 observations de thrombopénie au décours de la rubéole :

Elle se manifeste en moyenne quatre jours après l'éruption par des hémorragies cutanées muqueuses, elle peut durer plusieurs semaines.

La physiopathologie reste discutée : Destruction trop rapide des plaquettes par le virus circulant et/ou par l'interaction d'un anticorps ?

Des anticorps anti-rubéole ont été trouvés dans les jours suivant l'éruption, ils peuvent persister plusieurs mois mais personne n'a décrit un effet direct contre les plaquettes.

Un complexe virus-anticorps absorbé sur les plaquettes entrainerait-il leur élimination ?

Contre l'hypothèse d'un mécanisme auto-immun il faut signaler l'inefficacité des corticoïdes qui n'écourtent pas la durée de la thrombopénie (55).



Dans les aplasies post-hépatitiques, l'éventualité de phénomènes auto-immuns est avancée par DISCHE et GOLDING (22) SOLIS (46) BEICKERT et SIERING qui mettent en évidence dans le sang de leur malade des anticorps dirigés contre ses propres cellules sanguines (mais il y avait eu de multiples transfusions).

KERDOWA, cité par ces auteurs, aurait trouvé de tels anticorps en l'absence de toute transfusion préalable.

DELLER (21) énonce les travaux de MACKAY et GAJDUSEK pour appuyer cette idée :

Ils montrent que des réactions transitoires de fixation du complément sont fréquentes dans l'hépatite virale. Ces anticorps donnent souvent des réactions croisées avec des antigènes variés du tissu humain. Ces antigènes pourraient ainsi agir contre les cellules hématopoïétiques.

HOWIE et CROSBY (32) pensent que le lieu du conflit Antigène-Anticorps pourrait être la microcirculation de la moëlle.

L'hypothèse auto-immunitaire est discutable. On peut lui objecter que dans aucune des réactions de type auto-immun on n'a pas constaté d'aplasie médullaire (VIALA). (35).

4/ Finalement la notion d'une action directe du virus contre les cellules médullaires semble la solution la plus satisfaisante :

La parenté embryologique entre tissu hépatique et tissu médullaire pourrait faire de la moëlle un secteur particulièrement exposé.

Dans les viroses hémato-dépressives (7) dengue, fièvre hémorragique de Thaï, infections à virus de Chikungunya, les pancytopenies représentent les 2/3 des cas.

La dépression médullaire existe dès la période d'invasion, contemporaine de l'éruption et de la fièvre.

Elle serait due d'après NELSON et BIERMAN (7) à une prolifération virale au sein même de la moëlle osseuse.



L'attaque virale serait dirigée contre les noyaux des mégacaryocytes et des leucocytes.

Ils ont d'ailleurs constaté la persistance de mégacaryocytes anormaux, remplis de petites "particules" intra-nucléaires et également extra-cellulaires plusieurs semaines après le début de la maladie.

En ce qui concerne l'hépatite virale, CONRAD (19) souligne bien que c'est une infection généralisée qui peut atteindre plusieurs tissus, dont la moëlle osseuse.

L'intervalle séparant l'apparition de l'ictère et le début de la pancytopenie s'expliquerait par un délai d'action du virus différent selon chaque localisation (85).

Pour appuyer cette hypothèse d'action médullaire directe, BARBIER (6) relate les travaux de PIAZZA : l'injection du virus MHV<sub>3</sub> (responsable d'hépatite virale A chez l'homme) à la souris NMR, entraîne une hépatite et une hypoplasie médullaire 72 heures après l'inoculation.

MELLA et LANG (49) pensent que les virus responsables de l'hépatite pourraient entraîner une cassure chromosomique au sein des cellules hématopoïétiques.

Ils démontrent qu'in vitro le sérum des patients atteints d'hépatite virale à la fois en phase aiguë et durant la convalescence, inhibe la mitose des leucocytes de sujets normaux, ceci en produisant des anomalies chromosomiques (cassures de bras).

Selon REY et BUSSEL (63) l'agent plasmatique responsable des cassures chromosomiques existe pendant la phase virémique, résiste 30 minutes à 60° comme le virus de l'hépatite A, est comme lui transmissible en culture.



Ces faits sont certes troublants mais il reste à expliquer la rareté des aplasies médullaires post-hépatitiques comparée à la fréquence de l'hépatite virale !

PERLMUTTER (60) croit que seuls les virus ARN sont myélotoxiques. AJLOUNI (4) insiste sur la présence de facteurs prédisposants (mutations chromosomique préalable, hémopathie latente, facteurs génétiques ...) et envisage la possibilité de plusieurs mécanismes associés.

En conclusion, il n'y a pas d'explication satisfaisante à fournir. La possibilité d'une agression virale directe contre les cellules souches médullaires est intéressante à envisager compte tenu de la parenté embryologique du foie et de la moëlle.

Ainsi pourrait-on rapprocher le mécanisme des aplasies post-hépatitiques de celui des fièvres hémotodépressives et ainsi l'opposer aux manifestations hématologiques auto-immunes des autres viroses ; il est possible toutefois qu'il y ait en même temps agression virale directe médullaire et phénomènes auto-immuns surajoutés.



## TRAITEMENT

Une thérapeutique symptomatique de l'aplasie utilisant des mesures prophylactiques anti-infectieuses, des antibiotiques, des transfusions de sang frais et si besoin de plaquettes et de leucocytes est le plus souvent réalisée.

Le traitement "de fond" par contre est mal conditionné : l'efficacité des divers produits et des différentes méthodes est difficile à juger, le décès des malades survenant le plus souvent trop rapidement après leur mise en route.

Dans la littérature, à partir des 95 observations recueillies, 80 fois le traitement exact est mentionné :

| Traitements              | nb de cas = 80 |
|--------------------------|----------------|
| Corticoïdes seuls        | 30             |
| Androgènes seuls         | 6              |
| Corticoïdes + Androgènes | 40             |
| + splénectomie           | 2              |
| + greffe de moëlle       | 2              |

### 1°/ Les corticoïdes :

Les plus employés sont = la PREDNISONE, à une dose variant de 1/2 à 1 mg/kg.

l'ACTH en perfusion utilisée seule ou associée à la drogue précédente (auteurs allemands).



Parfois la corticothérapie, débutée initialement lors de l'ictère, est simplement continuée lors de l'apparition de l'aplasie.

Certains discutent alors de son rôle immunodépresseur et par là, générateur de l'aplasie.

Les corticoïdes à fortes doses auraient une toxicité médullaire. Lors d'une hépatite, la diminution de la détoxification hépatique rendrait compte même pour une posologie faible d'une concentration plasmatique médicamenteuse élevée (24). Cette hypothèse ne semble pas pouvoir être retenue si l'on considère le nombre d'hépatites virales traitées par corticothérapie en regard du nombre d'aplasies médullaires qui les suivent !

Cependant, si les corticoïdes ne sont pas néfastes, ils ne semblent pourtant pas très actifs dans des aplasies de ce type, uniquement quantitatives ZITOUN (30).

Les résultats incertains et médiocres de la corticothérapie avaient déjà été signalés par MOHLER et coll (52) à propos d'une analyse de 50 aplasies médullaires dites idiopathiques.

Ils constataient alors que les rémissions obtenues étaient surtout le fait des moélles hyperplasiques ou partiellement hypoplasiques (déficit d'une seule lignée).

D'après NAJEAN (57) l'efficacité de la PREDNISONE serait liée à une action sur l'hémolyse et non sur la production médullaire, elle n'a donc pas d'indication dans les hypoplasies médullaires.



## 2°/ La splénectomie :

En principe utilisée uniquement lorsqu'il existe un mécanisme d'hémolyse ou une réponse aux corticoïdes (dans l'hypothèse d'une auto-immunisation), elle donne parfois de bons résultats immédiats.

Elle semble ne pas être indiquée en l'absence d'anémie hémolytique.

L'indication en a été posée dans deux observations de la littérature :

DELLER, chez un jeune homme de 17 ans.

L'aplasie post-hépatitique persistant depuis plus de 3 semaines malgré l'androgénothérapie et devant la nécessité de rapprocher de plus en plus les transfusions de plaquettes.

Ce fut un échec.

LEVY, à propos de l'observation n° 5

devant une hypersplénisme au cours d'une aplasie post-hépatitique. En dépit de la splénectomie le malade décède cinq jour plus tard.

Au total "la prednisonne et la splénectomie" ne paraissent guère capables d'agir sur la production médullaire, mais sont capables d'exercer une action sur la composante hémolytique du trouble" (NAJEAN (57) ).



### 3°/ L'androgénothérapie :

Longuement utilisée dans le traitement de l'aplasie post-hépatitique

pour AJLOUNI (4) elle serait de beaucoup plus efficace que la corticothérapie seule : elle permettrait une survie en moyenne trois fois plus longue :

- survie moyenne chez les malades traités par corticoïdes seuls = 6 semaines,

- survie moyenne chez les malades recevant uniquement des androgènes = 18 semaines.

Les doses employées sont de l'ordre de 1 mg/kg au mois en cures prolongées, supérieures à 6 mois à dose maximum.

Selon NAJEAN et DRESCH (57) l'aplasie post-hépatitique représente une bonne indication à l'androgénothérapie : insuffisance médullaire quantitative avec toutefois certaines restrictions :

. On ne peut employer les androgènes dans les formes très sévères car leur délai d'action est trop long (2 à 3 mois),

. Les doses doivent être élevées 1,5 à 2 mg/kg d'où les difficultés d'emploi chez l'enfant.

L'amélioration observée va de la normalisation complète des trois lignées à un simple espacement des transfusions nécessaires :

L'effet le plus fréquent se porte sur la ligne érythroblastique : remontée réticulocytaire, enrichissement médullaire.

L'effet sur la lignée granulomateuse est insconstant.

Il persiste dans la plupart des cas une neutropénie sans leucopénie.

L'effet sur les mégacaryocytes est encore plus médiocre.



## Quels stéroïdes utiliser ?

La plupart des auteurs de la littérature utilisant l'oxymetholone. D'après NAJEAN (58) ce produit n'a pas une efficacité supérieure à celle des autres, notamment des trois androgènes qu'il a étudiés : méthyltestostérone, Norétandrolone et Stanozol.

Efficacité à long terme :

La rechute après arrêt ou franche diminution du traitement est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Cependant chez l'adulte, les rechutes sont dans l'ensemble sensibles au traitement, du moins au début, ce qui n'est malheureusement pas le cas chez l'enfant.

4°/ La greffe de moëlle osseuse,

reste donc la seule technique susceptible d'apporter une amélioration dans l'aplasie post-hépatitique grave de l'enfant et du sujet jeune. Jusqu'à présente peu pratiquée, elle n'a été utilisée que deux fois dans cette indication.

REY et BUSSEL en publient une observation : "Philippe M... 6 ans, syndrome hémorragique 11 jours après le début de l'ictère, qui au 17ème jour est cholostatique.

Les complications infectieuses survenues au 35ème jour sont jugulées par la réanimation hématologique et les antibiotiques. La cholostase s'estompe. Décès 6 mois après le début, de syndrome secondaire après deux tentatives de greffe de moëlle".

Les greffes de moëlle ont été faites dans le service du Pr MATHE. La première au 63ème jour après le début de l'ictère à partir d'une soeur HLA compatible après préparation par sérum anti-lymphocytaire. Une seconde après 106 jours d'évolution à partir du même donneur après préparation par sérum anti-lymphocytaire associée au cyclophosphamide.



La greffe a permis la reprise de l'activité hématopoïétique avec disparition de la pancytopénie.

L'étude du caryotype a confirmé le succès de la greffe, mais malheureusement la survenue d'un syndrome secondaire, bien contrôlé dans un premier temps par le methotrexate et le sérum anti-lymphocytaire a entraîné le décès de l'enfant 77 jours après la greffe, 183 jours après le début de l'ictère.

Dans l'observation décrite par BRUCE et CAMITTA (14) la survie a été plus longue.

La transplantation a été réalisée chez un garçon de 14 ans, au 50ème jour de l'aplasie et 2 mois (60 jours) après le début de l'ictère. Le protocole est rigoureux :

Après traitement immunologique par cyclophosphamide, transfusion de globules rouges lavés, réfrigérés et irradiés (4 500 rads), transfusion préventive de globules blancs, de plaquettes et de sérum anti-lymphocytaire, le patient en chambre stérile, reçoit pendant 6 jours  $2,3 \times 10^8$  cellules par kg, injectées après aspiration dans la crête iliaque du donneur.

Le lendemain de la transplantation ainsi que les jours 3, 6, 11 puis une fois par semaine pendant 90 jours, une perfusion de méthotrexate (10 mg/m<sup>2</sup>) est administrée.

L'amélioration hématopoïétique commence au 10ème jour : apparition de cellules rouges nucléées et de granulocytes dans le sang périphérique. La moëlle est encore pauvre.

Au 12ème jour apparition de la réticulocytose ; au 21ème jour apparition des plaquettes sanguines ; au 24ème jour la moëlle osseuse présente un greffon solide.

Malgré une maladie du rejet et des incidents septiques le malade greffé survit.



9 mois après la greffe la moëlle est normale mais les biopsies de foie montrent une hépatite agressive.

Le malade décède 13 mois après la transplantation d'une septicémie.

A la vérification anatomique la moëlle osseuse est normale.

En dépit du décès tardif du malade l'aplasie était "guérie".

Quoiqu'il en soit si la greffe de moëlle est la seule façon de guérir l'aplasie post-hépatitique sévère, c'est encore une technique d'exception qui n'est réalisable qu'en centre spécialisé.

En pratique courante donc,

- Androgénothérapie à fortes doses et longtemps,
- Corticostéroïdes et splénectomie en cas d'atteinte préférentielle d'une seule lignée quand la moëlle est hyperplasique.
- Greffe de moëlle dans les aplasies graves de l'enfant quand le risque vital est mis en jeu par l'abondance et la fréquence des hémorragies.

D'après NAJEAN (58), AJLOUNI (1), ZITTOUN (90) l'association corticoïdes-androgènes serait bonne :

les corticoïdes potentialisant l'effet hématopoïétique des androgènes.



## CONCLUSION

95 observations de pancytopénie au cours d'une hépatite virale ont été trouvées dans la littérature mondiale entre 1955 et 1975.

Leur analyse permet de souligner des facteurs étiologiques qui individualisent cette complication :

- âge jeune (moyenne 12 ans 1/2),
- sexe masculin (66 %).

L'hépatite est le plus souvent bénigne initialement mais dans une proportion non négligeable l'évolution plus tardive se fait vers l'hépatite chronique (22 fois/55).

L'aplasie survient en général 4 à 6 semaines après le début de l'ictère, se manifestant par des hémorragies cutanéo-muqueuses ou une septicémie. Elle est quantitative. La moëlle est désertique ou hypoplasique.

Le pronostic est très grave (9 malades guéris sur 95), la mort survenant en général rapidement dans un tableau d'hémorragies diffuses ou de septicémie. Parmi les malades qui ont guéri, certains gardent des séquelles hématologiques (thrombopénie modérée), d'autres des séquelles hépatiques (hépatite persistante).

La physiopathologie est mal connue, elle fait appel à 2 mécanismes : auto-immuns d'une part et à l'agression médullaire directe par le virus d'autre part.

Le traitement à conseiller est l'association d'Androgènes à forte dose (1 mg/kg) à des corticoïdes (1/2 mg/kg). Malheureusement son action est éphémère et souvent inégale.

Le seul traitement efficace est la greffe de moëlle mais son protocole est lourd ce qui explique qu'elle ne soit pas de pratique courante.







- 1 - AJLOUNI K., and DOEBLIN D.  
The syndrome of hepatitis and aplastic anaemia.  
British journal of haematology 27 : 345 1974.
  
- 2 - ALBAHARY C., de GROUCHY J., TURLEAU C., AUFFRET M., MARTIN S., LEGER B.  
Complications hématologiques des hépatites virales.  
Presse médicale 8 : 1055 1971.
  
- 2bis Thèse B. LEGER  
Pancytopenies graves au décours d'hépatite virale 1970.
  
- 3 - ALBALA, KAN, PAN  
Aplastic anaemia complicating acute infections hepatitis = A case report.  
R. I. Med J. 54 : 451, 1971.
  
- 4 - AMTOFT A., JACOBSEN N.  
Bone marrow aplasia in connection with epidemic hepatitis  
Ugeskrift for Laeger 131, 1929, 1969.
  
- 5 - BACARDI R., GUARDIA J., MARTINEZ-VAQUEZ M. et coll.  
Síndrome de anemia aplásica y hepatitis.  
Medicina clinica vol. 57, 3, 1971.
  
- 6 - BARBIER P., CAUCHIE Ch., MALAISSE F., LANGLET S., DENOLIN R.  
Aplasie médullaire au décours d'une hépatite chez un malade atteint  
de lymphogranulomatose maligne.  
Acta Gastro-Enterologica Belgica Juin 1971.
  
- 7 - BIERMAN HR., NELSON ER.  
Hematodepressive virus diseases of Thailand  
Annals of internal medicine 62, 5, May 1965.
  
- 8 - BEICKERT A., et SIERING H.  
Immunpancytopenie mit Auftreten heterophiler.  
Antikoörper bei akuter Hepatitis epidemica kompliziert durch eine schwere  
myocarditis.  
Acta haematologica 49, 51, 1958.



- 9 - BERKEL I.  
Aplastic anemia after hepatitis  
Turkish journal of Pediatrics 11, 39, 1969.
- 10 - BLANCHON P., PAILLAS J., HOLLER A., ALLARD C. et LARRIEU C.  
Hépatite virale et aplasie médullaire  
Ann. de médecine interne 124, n°s 6-7, 529, 34, 1973.
- 11 - BODENBENDER R.  
Hepatitis and aplastic anemia  
Ann. J. Dis. Child. 122 : 440, 1971.
- 12 - BORCHERS - and. ZOBL (Munich)  
Bone marrow aplasia in virus hepatitis  
Med. Klin, 63, 44, 1761-1765, 1968.
- 13 - BÖTTIGER and AI  
Aplastic anaemia and infections hepatitis  
Acta medica scandinavica 192, pp 323-326, 6 Oct. 1972.
- 14 - BRUCE, CAMITTA, DAVID, NATHAN, EDWIN, FORMAN, ROBERTSON, PARKMAN  
Post hepatic severe aplastic anemia. An indications for early bone marrow transplantation.  
BLOOD Vol. 43 n° 4, Avril 74.
- 15 - BUTTNER, RIBRE  
Viral hepatitis and pamyelophthisis  
Paediatr. Grenzgeb 10 : 189, 1971.
- 16 - CASTELLI S., RUBERTELLI M., MENES  
Pancytopenia da aplasia midollare in corso di epatite virale.  
Pediatrics (Napoli) 77 : 371, 1969.
- 17 - CLINICO PATHOLOGIC CONFERENCE  
Fatal aplastic anemia following viral hepatitis  
Journal of Iowa Medical Society 58, 948, 1968.



- 18 - COGSWELL J.  
Aplastic anemia and infections hepatitis (letter)  
Lancet ii 980, 1970.
  
- 19 - CONRAD ME., SCHWARTZ FD., YOUNG AA.  
Infections hepatitis ageneralized disease.  
A study of renal, gastrointestinal, hematologic abnormalities.  
Am. Journ. of Med., 37, 789, 1964.
  
- 20 - DARBON A., PORTAL A., RATIGNIER A.  
Un cas de purpura thrombopénique au cours d'une hépatite virale.  
Soc. Med. Mil. franc. Bull.
  
- 21 - DELLER JJ., CIRKSEMA WJ., MARCARELLI J.  
Fatal pancytopenia associated with viral hepatitis  
The New. Engl. Journ. of med. 266 n° 6 Fev. 1962.
  
- 22 - BISHOP F.E., GOLDING J.R.  
Agranulocytosis associated with infective hepatitis  
British medical jour. ii 738, 1957.
  
- 23 - DUTT R., et AL.  
Pancytopenia following hepatitis  
Minesota medecine 55, 120-3, 1972.
  
- 24 - EDITORIAL  
Aplastic anemia after hepatitis  
New. Engl. Journ. Med. 273, 1165-66, 1965.
  
- 25 - FAMMA PG., PATON WB., BOSTOCK MJ.  
Thrombocytopenic purpura complicating mumps  
2, 5419, 1244, 1964.
  
- 26 - FELIX G., LINE MD., BRUCE B., BELLONY MD.  
Fatal aplastic anemia after viral hepatitis in an tenyearsold child.  
Clinical Pediatrics Juin 1970.



- 27 - FIKRIG M and BERKOVICH  
Virus induced Aplastic Crisis in Mice  
Blood Vol. 33, n° 4 Avril 1969.
- 28 - FLANDRIN G. et DANIEL M. Th.  
Etude cytologique des agranulocytoses au pyramidon  
Act. hematol. n° 5.
- 29 - HARTWICH G.  
Panzytopenie nach akuter hepatitis  
Fortschr. Med. 88 Jg 5, 1970.
- 30 - HAVENS WP., MAREK R.E.  
The leucocyte response of patients with experimentally induced  
infections hepatitis.  
Am. Journ. Of med. sciences 212, 129, 1946.
- 31 - HODGKINSON M. A.  
The chloramphenicol hepatitis aplasticanemia syndrome  
,The medical journal of Australia 12 may 1973.
- 32 - HOWIE DL. et CROSBY  
Bone marrow parhypoplasia in humans experimentally induced by viral  
infection (Abstract)  
Blood, 18, 800, 1961.
- 33 - HUNSTEIN W., PERINGS E., EGGELIN B.  
Pan myelophtise und virus hepatitis  
Acta hoematologica 42 : 336-46, 1969.
- 34 - JONES, BIRCH, POLLER, DYMOCK  
Disseminated intravascular coagulation associated with hepatitis in  
late pregnancy.  
GUT. 14, 891-894, 1973.



- 35 - JUDKIEWICZ and RADZIKOWSKA-ORLOWSKA (Varsovie)  
Aplasia of the bone marrow after viral hepatitis  
PRZEGL, Epidem. 21, 3, 383-386, 1967.
- 36 - KETTNER  
Hepatitis epidemica und panmyelophthie  
Dtsch Med Wochenschr 93 : 1923, 1968.
- 37 - KIVEL  
Hematologic aspects of acute viral hepatitis  
The American Journal of digestive diseases 1017-1031, 1961.
- 38 - KRAMER  
Panmyelopathie und virus hepatitis  
Acta hepatosplend 10 : 228, 1963.
- 39 - LAPREVOTTE I. et NAJEAN Y.  
Nouvelle étude du devenir à long terme de 46 cas d'insuffisance  
médullaire quantitative initialement améliorés par les androgènes.  
Act. Hematol. n° 8.
- 40 - LEINWEBER, MÜLLER, ECKHARDT, NOEKE, WALB, LOEFFLER, GIESSEN  
Hepatitis und panmyelophthisis  
Dtsch. Med. Wschr, 92. 18. 841-844, 1967.
- 41 - LEMOINE PARKER M.  
Aplastic anemia and infections hepatitis  
Lancet ii 261, 1971.
- 42 - LERNER R.  
Hepatitis und Panmyelophthie  
Zeitschrift für Kindeheilkunde 102, 297, 1968.
- 43 - LEVY R., STAWISKY AS., FLORMANN A.L., S RUBIN E.  
Fatal aplastic anemia after hepatitis. Report of five cases  
New England Journal of Medicine 273, 1118, 1965.



- 44 - LEWIS S.M.  
Course and prognosis in aplastic anemia  
British medical journal, i, 1027, 1965.
- 45 - LINE F.G., and BELLOMY B.B.  
Fatal aplastic anemia after viral hepatitis in a ten years old child  
Clinical Pediatrics 9, 371, 1970.
- 46 - LORENZ E., QUAISER K.  
Panmyelopathie nach hepatitis epidemica  
Wiener Medizinische Wochenschrift 105, 508, 1955.
- 47 - MAC GUINNESS A.E. and JOASSO A.  
Recovery from aplastic anemia associated with infections hepatitis  
Medical journal of Australia 56 (1) 21 1090-92, 1969.
- 48 - MARTINI G.A. et BALTZER G.  
Complications of viral hepatitis  
CANADIAN MEDICAL Association Journal 106, 508, 1972.
- 49 - MELLA B. et LANG D.  
Leukocyte mitosis : suppression in vitro associated with acute  
infection hepatitis  
Science 155 : 80, 1967.
- 50 - MENICAGLI V., et BARBANERA M.  
Acute involutional panmyelopathy during viral hepatitis  
Minerva medica 60, 3137, 1969.
- 51 - MOESCHLIN S., SIEGENTHALER W., GASSER C., HÄSSIG A.  
Immunopancytopenia associated with incomplete Cold hemagglutinins  
in a case of Primary atypical Pneumonia.  
Blood, 9, 214, 1954.
- 52 - MOHLER D.H.N., et LEAVELL B.S.  
Aplastic anemia : an analysis of 50 cases.  
Annals of internal medicine 46, 326, 1958.



- 53 - MONGIN M., TASSY J.  
Aplasie médullaire et hépatite virale.  
Marseille médical 108, 589, 1971.
- 54 - MORALES, DONOSO, DAIBER  
Aplasia medular : una complication infrequente de hepatitis agudo  
Rev. Med. Child. 99 ; 669, 1971.
- 55 - MORSE E., WILLIAM H., ZINKHAM  
Thrombocytopenic purpura following rubella infections in children  
and adults.  
Arch. Intern. Med. Vol. 117, Avril 1966.
- 56 - MOTT R. et WALCHA R.  
Panmyelophthise nach akuter hepatitis  
Munchener Medizinische Wochenschrift 60, 3137, 1969.
- 57 - NAJEAN Y., BERNARD J., et Coll.  
Evolution et pronostic des Pancytopenies idiopathiques.  
Nelle Revue Française d'hématologie Tome 5, N° 4, p. 639-656, 1965.
- 58 - NAJEAN Y., DRESCH C., LAPREVOTTE J.  
Traitement des insuffisances médullaires par les androgènes.  
Act. Hematol. n° 5 .
- 59 - OPOLON P., HADCHOUEL P., HECHT Y., COMBRISSE A., VERGOZ P., CAROLI J.  
Les désordres hématologiques au cours des ictères graves.  
Ann. Méd. int. 122, N° 7, p. 701-8, Juin-Juil. 1971.
- 60 - PERLMUTTER R. A.  
Hepatitis and aplastic anemia  
California medicine 110, 135, 1969.
- 61 - PERUGINI S., MORINI A., FONTANA G., et DIPRISCO AU.  
Aplasia medullare post epatitica  
Minerva medica 62, 2884, 1971.



- 62 - RAUSEN R., RICHTER P., TALLAL L. et AL.  
Hematologic effects of intrauterine rubella  
Jana, vol. 199, N° 2, 9 janvier 1967.
- 63 - REY JH, BUSSEL A., TCHERNIA G., NIAUDET P.  
L'hépatite virale avec aplasie médullaire chez l'enfant (à propos de  
5 observations).  
Arch. Fr. Péd. 30, 1015-1029, 1973.
- 64 - RHODE L. et GRÖTTUM  
Virus hepatitis and pancytopenia  
T Norske Laege Foren : 87, 22, 1906-8, 1967.
- 65 - ROSNER F.  
Aplastic anemia and viral hepatitis  
Lancet 2 ; 1080, 1970.
- 66 - RUBIN E., GOTTLIEB C., VOGEL P.  
Syndrome of hepatitis and aplastic anemia  
Amer. Journal of medicine, 45, 88, 1968.
- 67 - SANCHEZ-Medal L., GOMEZ-LEAL A. et DUARTE-ZAPATA L.  
Anabolic therapy in aplastic anemia  
Blood 28, 979, 1966.
- 68 - SCARABICHI S. et AL.  
Anemia aplastica post epatitica  
Minerva medica 65, 1493-6 Avril 1974.
- 69 - SCHRÖTER J.  
Panmyelopathie nach akuter hepatitis  
Munchener Medizinische Wochenschrift 114, 1138, 1972.
- 70 - SCHWABEL H.J. et HARTWICH G.  
Panzytopenie nach akuter hepatitis  
Medizinische Klinik, 66, 276, 1971.



- 71 - SCHARZ E., BAEHNER R.L. et DIAMOND K.  
Aplastic anemia following hepatitis  
Pediatrics 37, 681, 1966.
- 72 - SIEGMUND H.  
Panzytopenie nach virus hepatitis  
Med. Klin 64 : 1073, 1969.
- 73 - SILVA-CAZARES J.H., MEDINA-MARTINEZ J. et RAMOS CARRASQUEDO R.  
Fatal aplastic anemia after hepatitis  
Sangre 14, 221, 1969.
- 74 - SIMPSON K.  
Infective hepatitis and marrow aplasia  
Brit. Med. J. 1 : 473, 1963.
- 75 - SOHIER R.  
Mononucléose infectieuse.  
EMC des maladies infectieuses.
- 76 - SOLIS J., DESIEBENTHAL J. et LAPEROUZA C.L.  
Viral hepatitis and aplastic anemia  
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 98, 1105, 1968.
- 77 - SOREL R., DEGOY A., GHISOLFI J., SOREL E., CORBERAND D., BONEU A.,  
BRU J.P.  
Aplasie médullaire post hépatitique  
Soc. Fr. de Péd. Tours 111. 14-15, 1970.
- 78 - SPATZ R., BORCHERS G. et ZOBLH  
Knochenmark schädigung bei viru hepatitis  
Med. Klin. 63, 1761, 1968.
- 79 - STA-M'RAD  
Aplasie médullaire post hépatitique.  
Thèse Toulouse 1970.



- 80 - STIEGLITZ (R) und KRANZ D.  
Panmyelopathies nach virus hepatitis  
Dtsch. Gesundh. Wes 23, 6, 241-48, 1968.
- 81 - THYS O., HAINGUET P., BONNYNS M., FARNI R., CAUCHIE CH., JACOBS E.,  
BASTENIE P.A.  
Purpura thrombopénique au cours d'une hépatite ictérogène.  
Sem. Hôp. PARIS 40, 2240, 1965.
- 82 - VALLAT, IZARN, DERMENGHEN, BILLIARD  
Aplasia médullaire mortelle après une hépatite infectieuse.  
Sem. des Hôp. 46, N° 45, 2973, 1970.
- 83 - VALLEE J.P.  
Réticulose congénitale.  
Thèse CAEN 125, 1973.
- 84 - VANISTA J. et SRAMKPVAL  
Panmyelopathie nach akuter hepatitis  
Medizinische klinik 63, 757, 1968.
- 85 - VIALA JJ, BRYON P.A., CORDEL J.C., REVOL et CROIZAT P.  
Discussions du rôle des hépatites virales dans le déclenchement  
des insuffisances médullaires chroniques.  
Lyon Médical 223, N° 20 pp. 1019-28, 1970.
- 86 - VALCHOS, LIAKALOS  
Aplastic anemia and viral hepatitis  
Am. J. Dis Child 124, 449, 1972.
- 87 - WALLNÖFFER H., TAUBER K.  
Panmyelopathie nach virus hepatitis  
Medizinische klinik 65, 159, 1970.
- 88 - WILLE L. et GRISS P.  
Hepatitis und panmyelopathis  
Monatschrift für kinder heilkunde 118, 114, 1970.



- 89 - WORLLEDGE et DACIE  
Hemolytic and other anaemias in infections mononucleosis  
Ed. by Carter and Penman p. 82.
- 90 - ZITTOUN R., DEGOS L., KAHN A., BILSKI-PASQUIER G., BOUSSER J.  
Aplasie médullaire post-hépatitique.  
Ann. med. int. n° 5, 563-74, mai 1971.
- 91 - ZULIK R. et BAKO F.  
Aplastic anemia and infections hepatitis  
Lancet i, 44, 1971.
- 92 - SIGOT C.  
Hépatites virales graves.  
C. M. 95 - 18, 5 mai 1973.



"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".



VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université en date  
du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de CAEN,





